

Departement für Nutztiere
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. U. Braun)

Behandlung von Kühen mit Bösartigem Katarrhalfieber mit Interleukin-2

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Matteo Previtali

Tierarzt

von Onsernone (TI)

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. Dr. h. c. U. Braun, Referent
Prof. Dr. M. Ackermann, Korreferent

Zürich, 2013

Zentralstelle der Studentenschaft

Ai miei cari genitori

INHALTVERZEICHNIS

1. ZUSAMMENFASSUNG	4
2. SUMMARY	5
3. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	6
4. LITERATURÜBERSICHT	8
4.1. Bösartiges Katarrhalfieber	8
4.1.1. Ätiologie	8
4.1.2. Pathogenese	11
4.1.3. Klinische Symptome	16
4.1.4. Diagnose	19
4.1.5. Therapie	20
4.2. Interleukin-2	20
4.2.1. Therapeutische Anwendung	21
5. TIERE, MATERIAL UND METHODIK	22
5.1. Tiere	22
5.1.1. Gruppen A und B: Gesunde Kühe mit IL-2-Behandlung	22
5.1.2. Gruppen C und D: BKF-Tiere mit IL-2-Behandlung	23
5.1.3. Gruppen E und F: BKF-Tiere ohne IL-2-Behandlung	24
5.2. Klinische Untersuchung	25
5.2.1. Eintrittsuntersuchung	25
5.2.2. Tägliche klinische Untersuchung	25
5.2.3. Ophthalmologische Untersuchung	25
5.3. Probenentnahme und Untersuchung	26
5.3.1. Blutentnahme	26
5.3.2. Hämatologische Untersuchung	26
5.3.3. Chemische Blutuntersuchung	26

5.3.4. Virologische Blutuntersuchung	27
5.3.5. Lymphknoten-Entnahme und Untersuchung	27
5.3.6. Pathologisch-anatomische Untersuchung	28
5.4. Therapie	28
5.4.1. Legen eines Verweilkatheters	28
5.4.2. Dauertropfinfusion und Elektrolyte	29
5.4.3. Antibiotische Behandlung	29
5.4.4. Nicht-steroidale Entzündungshemmer	29
5.4.5. Interleukin-2	29
5.4.6. Ophthalmologische Behandlung	30
5.5. Statistik	30
5.6. Zusammenarbeit mit anderen Instituten	31
5.7. Tierversuchsbewilligung	31
6. ERGEBNISSE	32
6.1. Klinische Befunde	32
6.1.1. Klinische Befunde bei der Erstuntersuchung	32
6.1.2. Klinischer Verlauf	33
6.2. Hämatologische Befunde	48
6.3. Blutchemische Befunde	58
6.4. Überlebensanalyse	73
6.5. Langzeitverlauf	73
7. DISKUSSION	74
7.1. Übersicht	74
7.2. Klinische Befunde	74
7.2.1. Klinische Befunde bei der Erstuntersuchung	74
7.2.2. Klinischer Verlauf	75
7.3. Hämatologische Befunde	78
7.3.1. Hämatologische Befunde am Tag 1	78

7.3.2. Verlauf der hämatologischen Befunde	78
7.3.3. Vergleich der hämatologischen Befunde zwischen den überlebenden und nicht überlebenden Tieren mit BKF	80
7.4. Blutchemische Befunde	81
7.5. IL-2-Therapie	82
7.6. Schlussfolgerungen	83
8. LITERATURVERZEICHNIS	84
9. LEBENSLAUF	
10. DANKSAGUNG	

1. ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Verlauf der klinischen, hämatologischen und blutchemischen Befunde bei zwei an BKF erkrankten, unterschiedlich behandelten Rindergruppen zu beschreiben. Die Rinder der Kontrollgruppe (n = 24) wurden mit Dauertropfinfusion, einem Antibiotikum und einem nicht-steroidalen Entzündungshemmer behandelt. Die Tiere der Versuchsgruppe erhielten zudem Interleukin-2 (IL-2), wobei 13 Tiere mit 2500 U und 6 Tiere mit 25'000 U IL-2 behandelt wurden.

Die Tiere wurden täglich klinisch untersucht und täglich Blutproben für die hämatologische und chemische Blutuntersuchung entnommen. Die Verläufe der klinischen, hämatologischen und blutchemischen Untersuchungen der mit IL-2 behandelten Kühe wurden mit den Werten der Kontrolltiere verglichen.

Der klinische Verlauf und die Blutanalysen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Von den Kontrolltieren überlebten 4 Tiere (16.7 %), von den mit 2500 U IL-2 behandelten Kühen 6 Tiere (46.2 %).

Die Daten zeigen, dass die mit 2500 U IL-2 behandelten Kühe eine deutlich bessere Überlebensrate als die Kontrolltiere aufwiesen.

Die statistische Auswertung zeigte, dass die Gesamtleukozytenzahl, die Anzahl der Lymphozyten, Monozyten, basophilen und eosinophilen Granulozyten bei den 6 überlebenden Kühen signifikant höher als bei den 16 nicht überlebenden Kühen waren.

Die vorliegende Untersuchung erlaubt eine Aussage über den Einfluss verschiedener Blutwerte auf die Prognosestellung von an BKF erkrankten Tieren.

2. SUMMARY

The goal of this study was to examine clinical, haematological and biochemical findings in groups of cows with malignant catarrhal fever. The cows of the treatment control group (n=24) were treated symptomatically using intravenous fluid therapy, an antibiotic and a non-steroidal antiinflammatory drug. The cows of the two other treatment groups received 2500 units interleukin-2 (IL-2) (treatment group 1, n=13) or 25'000 U IL-2 (treatment group 2, n=6) in addition to the symptomatic treatment. The cattle underwent daily clinical examination and blood sampling for haematological and biochemical testing, and the findings of the control and treatment groups were compared. The groups did not differ with respect to clinical, haematological and biochemical findings. Four cows (16.7%) of the control group, six (46.2%) of treatment group 1 and none of treatment group 2 survived. Cows of treatment group 1 had a slightly better survival rate than controls. The total leukocyte count, the monocyte count and the numbers of basophils and eosinophils were significantly greater in the six surviving cows than in the 16 dead cows of treatment groups 1 and 2 combined. These findings suggest that the leukocyte count has prognostic usefulness in cows with malignant catarrhal fever.

3. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Das Bösartige Katarrhalfieber (BKF) ist eine meist akut verlaufende, fieberhafte, multisystemische Krankheit der Rinder, die in der Schweiz immer wieder sporadisch auftritt. Meistens handelt es sich um Einzelfälle, die häufig in Betrieben, in denen gleichzeitig Rinder und Schafe gehalten werden, auftreten. Die in der Schweiz vorkommende Form des BKF ist die sogenannte Schaf-assoziierte Form (SA-BKF). Diese ist, im Gegensatz zu der auf Afrika beschränkten Alcelaphinen oder Gnu-assoziierten Form, weltweit verbreitet. Obwohl die Krankheit sporadisch auftritt, kann sie durch ihre hohe Letalität zu erheblichen ökonomischen Schäden führen. Die Inzidenz scheint in der Schweiz höher als in vielen anderen Ländern zu sein. Dies könnte damit zusammenhängen, dass die kleinbäuerlichen Strukturen einen intensiveren Kontakt zwischen Rindern und Schafen zur Folge haben als dies in vielen anderen Ländern der Fall ist.

BKF wird durch eine Infektion mit dem Ovinen Herpesvirus Typ 2 (OvHV-2) verursacht. OvHV-2 kann in Zellkulturen nicht vermehrt werden und ist deshalb schwierig zu erforschen. Im Institut für Virologie der Universität Zürich wurde die Genomsequenz des Virus bestimmt und aufgrund dessen eine Microarray-Studie durchgeführt (HART et al., 2007). Bei BKF wurde eine latente Infektion festgestellt, wobei 2 genetische Loci transkriptionell aktiv waren. Gemäss dem Wirts-Microarray war das Interleukin-2-Gen (IL-2) signifikant unterdrückt, was überraschenderweise mit dem Phänotyp von IL-2-defizienten Mäusen sowie dem Krankheitsbild von BKF übereinstimmt (MEIER-TRUMMER et al., 2009).

IL-2 ist ein Wachstumsfaktor für Lymphozyten, der zugleich dafür sorgt, dass aktivierte Lymphozyten nicht ausser Kontrolle geraten. Die Kontrolle über den Schutzmechanismus fällt den regulatorischen T-Zellen (Treg) zu. Treg brauchen IL-2 für ihr Wachstum. Ohne IL-2 sterben sie ab oder bleiben funktionell inaktiv. Ohne IL-2 fällt dieser Schutzmechanismus weg und die aktivierten Zellen können sich unkontrolliert vermehren. Dies entspricht exakt dem Bild der Histopathologie von BKF (SADLACK et al., 1995).

Eine im Institut für Virologie der Universität Zürich aufgestellte Hypothese lautet, dass die Treg bei BKF vermindert oder inaktiv sind und dass sie sich bei Verabreichung von IL-2 erholen sollten. Wenn die Hypothese richtig ist, sollten an BKF-erkrankte Kühe erfolgreich mit IL-2 behandelt werden können. Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, einen Beitrag zu dieser Fragestellung zu leisten. Zwei Gruppen von am BKF-erkrankten Kühen wurden deshalb mit zwei verschiedenen IL-2-Dosierungen behandelt und der Krankheitsverlauf wurde anhand der klinischen, hämatologischen und blutchemischen Untersuchungen beschrieben und mit einer Kontrollgruppe verglichen.

4. LITERATURÜBERSICHT

4.1. Bösartiges Katarrhalfieber

Das Bösartige Katarrhalfieber (BKF) kommt in 2 Formen, der Gnu-assoziierten, durch das alcelaphine Herpesvirus-1 (AlHV-1) verursachten, und der Schaf-assoziierten, durch das ovine Herpesvirus-2 (OvHV-2) verursachten, vor (RUSSELL et al., 2009). Das OvHV-2 wird von klinisch gesunden Schafen auf Rinder, Bisons und Schweine übertragen und kann bei diesen Tieren zum BKF führen. Das Leiden ist durch einen meist akut und hochfieberhaft-tödlichen Verlauf, erosiv-fibrinoide Veränderungen an den Schleimhäuten des Kopfes und des Magen-Darm-Trakts sowie Gehirnbeteiligung gekennzeichnet (STÖBER, 2006). Die zwei Erreger des BKF gehören zur Unterfamilie der Gammaherpesvirinae und der Familie der Herpesviridae. Innerhalb der Unterfamilie gehören sie zur Gattung Rhadinovirus, welche verschiedene lymphozytenassoziierte Herpesviren umfasst. Die zwei verschiedenen Formen des BKF zeigen ein unterschiedliches geographisches Verteilungsmuster.

4.1.1. Ätiologie

4.1.1.1. Gnu-assoziiertes BKF

Gnu-assoziiertes BKF (GA-BKF) ist ein relativ grosses Problem in Süd- und Ostafrika, wo viele Wildwiederkäuer leben (BEDELIAN et al., 2007). In Südafrika ist schon seit Mitte des letzten Jahrhunderts bekannt, dass Rinder, welche die gleichen Weiden wie Gnus belegen, sehr stark ausgeprägte Krankheitssymptome entwickeln können (METTAM, 1923). METTAM (1923) beschrieb gesunde Gnus (*Connochaetes taurinus*) als Ursache für die „Snotsiekte“ (Nasenschleimkrankheit in Afrikaans). Er zeigte auch, dass durch Inokulation von Blut gesunder Gnus oder von Blut erkrankter Rinder in gesunde Rinder die Krankheit weiter übertragen werden konnte. Interessant war, dass die Gnus nach einer Infektion keine klinischen Symptome zeigten und nicht krank wurden (PLOWRIGHT et al., 1960). PLOWRIGHT et al. (1960) gelang es erstmals, den Erreger zu isolieren, und zwar

aus Rinderschilddrüsen-Zellkulturen sowie aus intakten Leukozyten. Mit diesen Isolaten konnte die Krankheit reproduziert und der Erreger danach erneut isoliert werden (PLOWRIGHT et al., 1960).

Der Erreger des GA-BKF erweist sich als absolut zellgebunden. Im Zellkulturüberstand wurde bisher keine zellfreie Infektiosität gefunden (DRY et al., 2008). Das Genom des AIHV-2 konnte komplett sequenziert werden (ENSSER und FLECKENSTEIN, 1995; ENSSER et al., 1997). Es zeigt signifikante Homologien mit anderen bekannten Herpesviren, wie zum Beispiel dem Epstein-Barr-Virus (EBV), dem Kaposi-Sarkom-Herpesvirus (KSHV), dem Herpesvirus Saimiri (HVS) und dem Murine Gammaherpesvirus 68 (MHV-68) (FICKENSCHER und FLECKENSTEIN, 2001; KATANO, 2010; BARTON et al., 2011). ENSSER et al. (1995) beschrieben, dass Gammaherpesviren eine Latenz in den Lymphozytenzellen aufbauen können und mit verschiedenen Neoplasien assoziiert sind.

4.1.1.2. Schaf-assoziiertes BKF

Die Schaf-assoziierte Form (SA-BKF) des BKF kommt weltweit vor, wo Schafe und andere BKF-anfällige Klauentiere zusammen gehalten werden. Berichte über SA-BKF liegen vor aus Nord- und Südamerika (REID und ROBINSON, 1987; BEREZOWSKI et al., 2005; RECH et al., 2005), Europa (COLLERY und FOLEY, 1996; FRÖLICH et al., 1998; DESMECHT et al., 1999; YUS et al., 1999), Asien (DABAK und BULUT, 2003), Afrika (ROSSITER, 1981a), Neuseeland (WILSON, 2002) und dem Nahen Osten (BRENNER et al., 2002; ABU ELZEIN et al., 2003). Zur Zeit stellt SA-BKF in Indonesien bei Bali-Rindern (*Bos javanicus*) und den USA bei Bisons (SCHULTHEISS et al., 2000; O'TOOLE et al., 2002; LI et al., 2006) ein sehr grosses wirtschaftliches Problem dar.

Schon im 19. Jahrhundert wurde vermutet, dass BKF durch ein Virus verursacht wird, und es wurde erfolglos versucht, das Virus in Zellkulturen zu vermehren. Auch im 20. und im frühen 21. Jahrhundert waren diese Versuche erfolglos (MÖBIUS, 1887; BÜRKI et al., 1972; BRIDGEN und REID, 1991; MÜLLER-DO-

BLIES et al., 1998; MÜLLER-DOBLIES et al., 2001a; ALBINI et al., 2003). Anfangs der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts wurden in den Lymphozyten betroffener Tiere DNA-Sequenzen mit Homologie zu bekannten Gammaherpesviren gefunden und eine PCR zum Nachweis solcher DNA-Sequenzen entwickelt (BRIDGEN und REID, 1991; BAXTER et al., 1993). LI et al. (1994) ergänzten die diagnostische Möglichkeit mit einem ELISA für den Antikörnernachweis.

Der Erreger des SA-BKF ist ebenfalls ein γ -Herpesvirus, das ovine Gamma-Herpesvirus Typ 2 (OvHV-2) (STÖBER, 2006). OvHV-2 ist ein Virus, das in der Schafpopulation vorkommt, alle Schafrassen befällt und weltweit verbreitet ist. In einer Schafherde können bis über 90 % der Tiere infiziert sein (LI et al., 1994; WIYONO et al., 1994). Die Lämmer kommen virusfrei zur Welt und werden in den ersten drei bis sechs Lebensmonaten angesteckt (MÜLLER-DOBLIES et al., 2001a; MÜLLER-DOBLIES et al., 2001b). Sie bleiben nach der Infektion gesund und entwickeln keine Krankheit (MÜLLER-DOBLIES et al., 2001a; MÜLLER-DOBLIES et al., 2001b). Nach HÜSSY et al. (2001) bleiben Lämmer, die unmittelbar nach der Geburt vom Muttertier getrennt werden, lebenslang virusfrei, sofern sie keinen Kontakt mit anderen Virusträgern mehr haben. Wenn sie jedoch in eine BKF-positive Schafherde verbracht werden, stecken sie sich, ohne Krankheitssymptome zu entwickeln, innerhalb von 6 bis 26 Wochen an (HÜSSY et al., 2001).

HART et al. (2007) gelang es, das gesamte Genom des OvHV-2 zu klonieren und zu sequenzieren. Die viralen DNA-Sequenzen zeigen ähnliche Homologien wie diejenigen des AIHV-1. Einzelne Genoms der beiden BKF-Viren weisen allerdings keine Übereinstimmung mit anderen Gammaherpesviren auf. Diese Sequenzen kodieren 11 virale Gene, welche Homologien zu zellulären Genen aufweisen. Zum Beispiel kodiert ein Gen für einen Wachstumsfaktor für Lymphozyten, ein virales Interleukin-10 (vIL-10), zwei andere Gene sind Homologe zum zellulären Bcl-2, welche antiapoptotische Proteine kodieren. Andere konservierte Sequenzen

weisen Homologien zu Strukturproteinen bei anderen Herpesviren auf (HART et al., 2007).

4.1.2. Pathogenese

Beim Gammaherpesvirus ist der Ausbruch der Infektion nicht nur vom Virus, sondern auch von der Tierart und vom infizierten Zelltyp abhängig. Normalerweise wird die Endwirtsvielfalt eines Virus durch die Empfänglichkeit und die Permissivität der Zielzelle bestimmt. Die Gammaherpesviren führen nach der Infektion einer Zielzelle häufig zur Entstehung einer Latenz. Das hat zur irreführenden Vorstellung geführt, dass sie ein sehr enges Wirtsspektrum besitzen. Das Spektrum OvHV-2 empfänglicher Tiere ist jedoch sehr breit. Neben Schafen sind auch Ziegen (LI et al., 2001b; TWOMEY et al., 2006; JACOBSEN et al., 2007), Rinder (BRIDGEN und REID, 1991; BAXTER et al., 1993; BRENNER et al., 2002; ABU ELZEIN et al., 2003; ACKERMANN, 2005), Bisons (SCHULTHEISS et al., 2000; O'TOOLE et al., 2002; SIMON et al., 2003; BEREZOWSKI et al., 2005; LI et al., 2006; O'TOOLE et al., 2007; LI et al., 2008), Hirsche (LI et al., 1994; IMAI et al., 2001) und Schweine (LØKEN et al., 1998; ALBINI et al., 2003; SYRJALA et al., 2006; ALCARAZ et al., 2009) Trägertiere von OvHV-2. Interessanterweise bleiben Schafe und Ziegen nach der Infektion klinisch gesund, demgegenüber können die anderen empfänglichen Tiere an BKF erkranken. Die erkrankten Tiere werden als Endwirte bezeichnet, da sie das Virus nicht übertragen.

4.1.2.1. Primäre Infektion

Die frühe Reaktion auf eine Infektion mit dem Gammaherpesvirus beim lebenden Organismus wurde im Jahre 2001 durch NASH et al. (2001) studiert. Ratten wurden mit dem murinen Herpesvirus Typ 68 (MHV-68) mittels Aerosolen infiziert. Die Infektion führte zu einer lytischen Reaktion der Lungenepithelzellen, gefolgt von einer Virämie mit latenter Infektion der B-Lymphozyten und der Makropha-

gen. Die virale Latenz in den Milzzellen führte zur Splenomegalie, gefolgt von einem Mononukleose-ähnlichen Syndrom und von einer lymphoproliferativen Krankheit.

Die natürliche Übertragung des OvHV-2 wurde bei Schafen erforscht (HÜSSY et al., 2002). Die primäre virale Replikation wurde nicht, wie erwartet, an der Nasenschleimhaut oder an den Konjunktiven festgestellt. Das Virus wurde nach der Infektion zuerst in den weissen Blutzellen nachgewiesen, und erst 2 Tage später in peripheren Körperregionen, wie z. B. der Nasenschleimhaut oder den Konjunktiven, gefunden. Von TAUS et al. (2005) wurden OvHV-2 freie Schafe mit OvHV-2-haltigem Nasensekret von infizierten Schafen intranasal inokuliert. Danach wurden Blutproben und Epithelzellen der Nasenschleimhaut entnommen. Die Leukozyten wurden auf virale DNA und die Epithelzellen auf OvHV-2 spezifische Antikörper untersucht. Auch in dieser Studie konnte am Inokulationsort keine Virusvermehrung festgestellt werden. Es wurde aber beobachtet, dass Schafe, die mit einer hohen Dosis infiziert wurden, vier bis sechs Tage nach der Inokulation eine starke Ausscheidung von viraler DNA zeigten. In den weissen Blutzellen konnte virale DNA während zwei bis drei Wochen ab dem ersten Nachweis nachgewiesen werden (HÜSSY et al., 2001; TAUS et al., 2005).

4.1.2.2. Latenz

Beim Epstein-Barr Virus (EBV, HHV-8) stellen die B-Memoryzellen die Zellpopulation dar, in welcher sich das Virus latent einnistet. Bei anderen Gammaherpesviren, wie z. B. dem EHV-2, dem BoHV-4 und dem OvHV-2, wird über die Zellen, welche das latente Virus beherbergen, noch sehr kontrovers diskutiert. Beim EHV-2 wird die Latenz in den Lymphknoten, in den Blutlymphozyten und eventuell auch in den Neuronen vermutet (LAICHALK und THORLEY-LAWSON, 2005; KATANO, 2010) und beim BoHV-4 im mononukleären Zellsystem, in den Ganglien und im Knochenmark (THIRY et al., 1990; EGYED und BARTHA, 1998; YAMAMOTO et al., 2000). In mit OvHV-2 infizierten

Zellkulturen wurden das Zellwachstum und die Viruslatenz in vitro studiert (SCHOCK und REID, 1996; SCHOCK et al., 1998). Die Zellkulturen stammten aus Geweben von infizierten Tieren. Sie wurden auch verwendet, um OvHV-2 auf bisher nicht infizierte Rinder zu übertragen. In beiden Studien zeigte es sich, dass die CD4⁺- und CD8⁺-Lymphozyten beim Rind die Trägerzellen für das OvHV-2 sind (SCHOCK und REID, 1996; SCHOCK et al., 1998).

Die Membranproteine der Gammaherpesviren spielen eine grosse Rolle bei der Erhaltung einer Latenz und bei der Entwicklung der klinisch manifesten Krankheit (DAMANIA et al., 2000). Die Wirkung solcher Membranproteine wurde bei den besser erforschten Gammaherpesviren, wie z. B. dem HHV-8 oder dem MHV-68, bekannt und beschrieben (VAN BERKEL et al., 1999; VAN BERKEL et al., 2000; BRIDGEMAN et al., 2001). Die Entstehung und die Beibehaltung der Latenz bei veterinärmedizinisch relevanten Gammaherpesviren ist noch nicht genau bekannt. Es wird vermutet, dass einzelne virale DNA-Abschnitte ähnliche Proteine wie die anderen bekannten Gammaherpesviren kodieren (zum Beispiel vIL-10, vBcl-2, vFLIP oder vFGAM-S), welche die latent infizierten Zellen vor dem Zelltod schützen sollen (ACKERMANN, 2006).

4.1.2.3. Ausscheidung und Übertragung von OvHV-2

OvHV-2-Ausscheidung durch Schafe

Das Vorhandensein von OvHV-2-DNA im Nasensekret und den Blut-Lymphozyten von Schafen wurde durch LI et al. (2001a) untersucht. Nach früheren Untersuchungen werden die Lämmer virusfrei geboren (LI et al., 1998; LI et al., 1999). Bereits um den 7. Lebensmonat konnte ein Ausscheidungspeak von viraler DNA im Nasensekret beobachtet werden. Nach diesem Peak sank der Virusgehalt im Nasensekret bei den meisten Lämmern ab. Bei den adulten Muttertieren blieben die DNA-Gehalte im Nasensekret und den Lymphozyten konstant, wobei diejenigen im Nasensekret höher als diejenigen in den Lymphozyten waren. Die Tatsache, dass sich im Nasensekret eine deutlich höhere Menge viraler DNA nachwei-

sen liess, verstärkt die Vermutung, dass die Nase einen wichtigen Übertragungsweg darstellt (LI et al., 2001a; LI et al., 2004). Die Menge ausgeschiedener OvHV-2-Viren blieb auch während der Ablammsaison konstant (LI et al., 2001a). Es wurden auch andere Ausscheidungsmechanismen und weitere mögliche Übertragungswege untersucht (HÜSSY et al., 2002). Auch Sexualorgane, Dünndarm und Labmagen wiesen eine hohe OvHV-2-Konzentration auf, was auf eine sexuelle bzw. orofäkale Übertragungsmöglichkeit hinweist.

Übertragung und Infektion von Schafen mit OvHV-2

Bei neugeborenen Lämmern wurden die möglichen Übertragungswege des OvHV-2 (LI et al., 1998) untersucht. Die Untersuchungen zeigten, dass Lämmer vor der ersten Kolostrum-Aufnahme keine Antikörper gegen das OvHV-2 besitzen und dass 97.4 % aller neugeborenen Lämmer OvHV-2 frei sind. Diese Resultate unterstützen die Hypothese, dass eine vertikale intrauterine Infektion eher unwahrscheinlich ist. Bei ca. 93 % aller Lämmer wurden mit dem Kolostrum Antikörper gegen BKF-Virus aufgenommen. Der maternale Schutz blieb bis zum Alter von 2.5 Monaten bestehen. Ab dem sechsten Monat begann die aktive Serokonversion. Diese Studie stellte die wissenschaftliche Grundlage für die Schaffung einer OvHV-2-freien Schafherde dar (LI et al., 1999).

Weitere Untersuchungen mit OvHV-2-negativen Schafgruppen befassten sich mit dem horizontalen Infektionsweg (LI et al., 2000). Die Resultate zeigten, dass adulte Schafe die volle Empfänglichkeit für das infektiöse Virus behalten, dass die horizontale Übertragung der wichtigste Infektionsweg ist und dass die Inokulation von infiziertem Vollblut oder virushaltigen Lymphozyten weniger effizient als die horizontale Übertragung ist. TAUS et al. (2005) beschrieben die Entstehung der Virämie und der Serokonversion von Schafen nach der Applikation von verschiedenen Mengen OvHV-2 (10^1 bis 10^8 Basenpaare OvHV-2-DNA). Erst nach Inokulation von Dosen ab 10^3 Basenpaaren OvHV-2-DNA trat eine Virämie mit anschliessender Serokonversion auf. Die minimale Infektionsdosis (MID) für eine

Infektion von Schafen betrug bei OvHV-2 100 bis 1000 Basenpaare (TAUS et al., 2005). Im Rahmen von Übertragungsversuchen wurden 3 Schafe im Alter von 9 Monaten mit 3.7×10^9 Basenpaaren OvHV-2-DNA inokuliert (LI et al., 2005). Innerhalb von 3 Tagen trat eine Virämie und zwischen dem 6. und 8. Tag eine Serokonversion auf. Ab dem 14. Tag post infectionem zeigten alle Schafe deutliche klinische Symptome wie hohes Fieber, profusen Nasenausfluss und Fressunlust. Am 18. Tag wurde ein Schaf euthanasiert und pathologisch-anatomisch untersucht. Makroskopisch wurden multifokale Erosionen und Ulzera an der Backen-, Zungen-, Pharynx- und Ösophagusschleimhaut sowie eine mittelgradige diffuse Pneumonie festgestellt. Mikroskopisch wurden eine mittelgradige, oberflächliche, histiolymphozytäre Rhinitis mit Epitheldegeneration und eine mittelgradige, multifokale, histiozytäre, bronchointerstitielle Pneumonie diagnostiziert (LI et al., 2005). Diese Studie belegt, dass Schafe bei einer hochdosierten Inokulation mit OvHV-2 eine BKF-ähnliche Symptomatik aufweisen.

Übertragung und Infektion von Rindern und Bisons mit OvHV-2

Von einem Ausbruch des SA-BKF bei Bisons wurde in Kanada im November 2000 nach Kontakt mit Schafen bei einer Tieraussstellung berichtet (BEREZOWSKI et al., 2005). Der Bison stellt eine für OvHV-2 empfindliche und empfängliche Tierart dar. Wie schon früher beschrieben (SCHULTHEISS et al., 1998; COLLINS et al., 2000; SCHULTHEISS et al., 2000; O'TOOLE et al., 2002), zeigen Bisons auch typische BKF-Symptome mit hohem Fieber, Nasenausfluss, Augenausfluss, Konjunktivitis, plötzlichen Todesfällen, Durchfall, Korneatrübung, Anorexie und Erosionen im ganzen Magendarm-Trakt sowie in der Harnblase. TAUS und O'TOOLE (2006) beschrieben die unterschiedliche Empfänglichkeit von Kühen und Bisons für BKF. Die Infektiosität von Nasensekret von OvHV-2-positiven Schafen bei Kälbern wurde von TAUS et al. (2006) untersucht. Die Infektion mit 10^8 Basenpaaren OvHV-2-DNA führte bei diesen Kälbern zum klinisch manifesten BKF. Beim Rind war die MID mit 10^8 Basenpaaren OvHV-2-

DNA relativ hoch und bestätigte den Verdacht, dass Rinder gegenüber einer Infektion mit OvHV-2 relativ resistent sind. Sogar Schafe, die unter natürlichen Bedingungen keine Krankheit entwickelten, zeigten nach der Inokulation mit 10^9 Paaren OvHV-2-DNA das typische Krankheitsbild von BKF. In einem anderen Versuch wurden zehn Bisons infiziert (O'TOOLE et al., 2007), und es wurde eine MID von 10^4 bis 10^5 Paaren viraler DNA ermittelt. Diese war also mindestens 1000 Mal kleiner als diejenige für Rinder (TAUS et al., 2006). Neben dem aerogenen horizontalen Infektionsweg mit direktem Kontakt zwischen Tieren (LI et al., 1998; LI et al., 2000; LI et al., 2006; TAUS et al., 2006; O'TOOLE et al., 2007), wurde auch ein Fall von vermutlich aerogener Übertragung von OvHV-2 über grössere Distanz beschrieben (LI et al., 2008).

4.1.3. Klinische Symptome

BKF tritt in verschiedenen Formen auf (STÖBER, 2006). Dazu gehört als häufigste Manifestation die Kopf-Augenform. Im Weiteren kommen die perakute Form, die Darmform (oder auch Intestinalform) und die zentralnervöse Form, selten auch die milde Form und die Hautform vor.

4.1.3.1. Kopf- und Augenform des BKF

Bei der Kopf- und Augenform des BKF ist das Allgemeinbefinden stark reduziert; die Tiere sind apathisch, schwach und anorektisch und zeigen einen deutlichen Milchrückgang. Die Herz- und Atemfrequenz sind erhöht. Ein Hauptsymptom ist die erhöhte Körpertemperatur, die zwischen 40 und 42 °C liegt (STÖBER, 2006; RADOSTITS et al., 2007). Ebenfalls charakteristisch für diese Krankheit ist eine Lymphadenopathie. Die Nase und das Flotzmaul sind mit Krusten und Erosionen bedeckt. Der Nasenausfluss ist am Anfang serös-schleimig, dann krupös-rötlich und am Ende eitrig-gelblich. Die Erosionen und die Hyperämie der Nasenschleimhaut führen zur Schwellung der Schleimhaut mit darauf folgender Einengung der Nasengänge und daraus resultierenden Stenosegeräuschen und Dyspnoe.

Die Maulschleimhaut ist stark gerötet und weist fibrinbedeckte Epitheldefekte und grossflächige Erosionen auf. Das Kauen ist sehr schmerzhaft und die Tiere speicheln stark. Der Verlust von bikarbonatreichem Speichel kann zur metabolischen Azidose führen. Klassische Symptome an den Augen sind Augenausfluss, Lid-ödem, Keratokonjunktivitis, Blepharospasmus, injizierte Skleralgefässe, Hornhauttrübung und Hypopyon. Die Kühe sind lichtscheu und zeigen häufig einen schläfrigen Blick mit halbgeschlossenen Augen (STÖBER, 2006). Eine intersti-tielle Nephritis sowie Erosionen in der Harnblasenschleimhaut verursachen eine Hämaturie. Die Tiere setzen eher trockenen Kot ab und sind häufig auch obsti-piert. Gegen Ende der Krankheit kann auch blutiger Durchfall beobachtet werden. Die zentralnervösen Störungen charakterisieren die Endphase der Kopf- und Au-genform. Die Kühe sind schwach und apathisch, zeigen Bewegungsprobleme wie Inkoordination und Tremor, bilateralen Nystagmus und Kopfpresen und im End-stadium auch Krämpfe, Festliegen in Seitenlage bis hin zur Paralyse. In dünnhäuti-gen Bezirken können exanthematöse Hautveränderungen auftreten. Die Prognose ist vorsichtig bis infaust. Der Krankheitsverlauf dauert zwei bis maximal zehn Tage, bevor der Tod eintritt.

4.1.3.2. Perakute Form

Die perakute Form ist durch hochgradige Allgemeinstörungen, hohes Fieber, Ano-rexie und Agalaktie gekennzeichnet. Die Tiere liegen vermehrt, sind apathisch und zeigen Muskelzittern und stark injizierte Skleren. Es kann auch blutiger Durchfall auftreten. Die anderen Symptome der Kopf- und Augenform des BKF werden we-gen des raschen Verlaufs nicht immer beobachtet. Der Tod tritt normalerweise in-nerhalb von drei Tagen ein.

4.1.3.3. Darmform

Die Darmform des BKF ist durch hochgradigen, oft blutigen Durchfall gekenn-zeichnet. Die Körpertemperatur ist ebenfalls erhöht, wobei der Temperaturanstieg

weniger dramatisch als bei der Kopf- und Augenform ist. Die Tiere können auch Symptome der Kopf- und Augenform zeigen. Häufig sind diese Veränderungen jedoch weniger ausgeprägt. Die Krankheit dauert vier bis sieben Tage (HEUSCHELE und REID, 2001). Die Prognose ist sehr vorsichtig.

4.1.3.4. Hautform

Die Hautform wird sehr selten beobachtet. In der neueren Literatur wird über vier Fälle dieser Form berichtet (DAVID et al., 2005; MUNDAY et al., 2008). Die Prädispositionsstellen sind die Hornbasis, die Afterklauen und die Interdigitalspalten (OLIVER et al., 1983; SELMAN, 1987; CRAWFORD et al., 2002; RADOSTITS et al., 2007). RADOSTITS et al. (2007) beschrieben die Veränderungen als Knötchen und verkrustete Haare, welche vorwiegend am Perineum, im Präputialbereich, im Achselbereich und an der Oberschenkelinnenseite auftreten. STÖBER (2006) beschrieb sie als Exanthem und Pappeln, die zu Juckreiz führen können. Ausserdem kann es zur Ablösung des Hornsaums der Klauen und Hörner und zum Ausschuhlen oder Aushornen kommen.

4.1.3.5. ZNS-Form

Die ZNS-Form ist keine eigene Form des BKF; sie kommt häufig als Endstadium der oben genannten Formen vor (STÖBER, 2006). Von der ZNS-Form betroffene Tiere zeigen zentralnervöse Symptome wie Zwangsbewegungen, Aggressivität, Festliegen mit Krämpfen und Ruderbewegungen der Gliedmassen, Nystagmus und Schaumen. Die genannten Symptome werden durch eine nicht-eitrige Vaskulitis und Enzephalitis verursacht. Vor kurzem wurde über einen Ausbruch der ZNS-Form bei fünf Kälbern berichtet (MITCHELL und SCHOLLES, 2009). Die Prognose der ZNS-Form ist immer infaust, da diese Form das Endstadium der Erkrankung darstellt.

4.1.3.6. Milde Form

Die milde Form wird als Folge experimenteller Infektionen (HEUSCHELE und REID, 2001; RADOSTITS et al., 2007), aber auch bei natürlichen Ausbrüchen beobachtet (RADOSTITS et al., 2007). Sie entsteht häufig beim Überleben des 14. Krankheitstages. Das Krankheitsbild erweist sich mit transientem Fieber, gering-gradigen Erosionen an Maul- und Nasenschleimhaut und Hornhauttrübung als weniger eindrucklich. Bei dieser Form kann es zur Heilung oder zur rezidivierend auftretenden Erkrankung kommen. Gelegentlich verläuft die Erkrankung chronisch. Die Prognose wird als eher günstig eingestuft (HEUSCHELE und REID, 2001; STÖBER, 2006; RADOSTITS et al., 2007).

4.1.4. Diagnose

Der Vorbericht (Kontakt mit infizierten Schafen) und die klinischen Symptome (siehe Kapitel 4.1.3.) stellen schon einen wichtigen Anhaltspunkt für die Diagnose dar. Sehr wichtig für die Diagnose sind die pathologisch-anatomischen Befunde (siehe Kapitel 4.1.3.). Vaskulitis und Perivaskulitis in den Nieren, dem Gehirn, der Leber und den Lymphknoten stellen typische histologische Charakteristika von BKF dar (HEUSCHELE und REID, 2001; STÖBER, 2006). Auch serologische Methoden, wie KBR, indirekter Antikörperfluoreszenz-Test und Virusneutralisationstest, werden heute zum Nachweis von BKF als Methode der Wahl aufgeführt (ROSSITER und JESSETT, 1980; ROSSITER, 1981a; ROSSITER, 1981b; WAN et al., 1988; SEAL et al., 1989; LI et al., 1998). Als beste serologische Methode zum Nachweis von Antikörpern hat sich der CI-ELISA herausgestellt (LI et al., 1998), während die PCR die Methode der Wahl zum Nachweis von OvHV-2 darstellt (HÜSSY et al., 2001). Mit der PCR kann die DNA des OvHV-2 in den Geweben oder im Blut von infizierten Tieren nachgewiesen werden. Die Methode ist schnell (24 bis 48 Stunden), sehr sensitiv und spezifisch. Zur Zeit wird das OvHV-2 mit einer spezifischen real-time-PCR (RT-PCR) diagnostiziert (HÜSSY et al., 2001).

4.1.5. Therapie

Bisher war es nur möglich, Tiere mit BKF symptomatisch zu behandeln, da keine auf die Ätiologie gerichtete Therapie existierte (STÖBER, 2006). Tiere mit Lichtscheu sollen in einem abgedunkelten Stall eingestallt und wegen der Veränderungen in der Maulhöhle mit eingeweichtem Futter gefüttert werden. Als lokale Behandlung werden regelmässige Spülungen von Nasen- und Maulhöhle mit milder Desinfektionslösung empfohlen. Als weitere Massnahmen kommen intravenöse Infusionen, Antibiotika und nichtsteroidale Entzündungshemmer zur Anwendung.

4.2. Interleukin-2

IL-2 ist ein α -helikales Zytokin mit einem Molekulargewicht von 15'000 D. (MALEK, 2008). Es wurde als Faktor für die Proliferation von T-Lymphozyten entdeckt (SMITH, 1988). Es wird durch die T-Lymphozyten insbesondere nach Kontakt mit den Antigenen produziert. IL-2 aktiviert die Helfer- und die zytotoxischen T-Zellen. Es unterstützt die Vermehrung der B-Lymphozyten und regt sie zusammen mit anderen Zytokinen zur Produktion von Antikörpern an. (MALE et al., 2006). IL-2 unterstützt die Differenzierung von T-Lymphozyten zu regulatorischen T-Zellen. Diese Zellen kontrollieren die Entstehung einer unerwünschten zytotoxischen Immunantwort gegen körpereigene Antigene (Immuntoleranz) und verhindern übermässige, durch zytotoxische T-Lymphozyten bedingte Entzündungsreaktionen. Die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) werden durch IL-2 aktiviert und zur Zerstörung von Tumorzellen angeregt. Bei Makrophagen induziert IL-2 die Sekretion von weiteren Zytokinen, wie zum Beispiel Interferon- γ und Tumor Nekrose Faktor- α , welche die unspezifische Immunreaktion fördern und regulieren (TIZARD, 2008). Ein IL-2 Mangel führt zu starken lymphoproliferativen und autoimmunen Krankheiten (CHENG et al., 2011; HOYNE, 2011; MICHELS-VANAMELSFORT et al., 2011).

4.2.1. Therapeutische Anwendung

In der Human- und Veterinärmedizin wird IL-2 seit längerer Zeit als Immunotherapeutikum eingesetzt. In den USA ist IL-2 (Aldesleukin) für die Behandlung von metastasierenden Nierenzellkarzinomen und Melanomen zugelassen. Seine Wirkung wurde in der Therapie von neoplastischen Krankheiten nachgewiesen (DILLMAN et al., 2011; GEORGE et al., 2011; HARADA et al., 2011). Es wird auch bei HIV-positiven Menschen als Immunstimulans verwendet. Bei den behandelten Patienten konnte ein deutlicher Anstieg von CD4-Zellen beobachtet werden (PETT et al., 2010; SEGAL et al., 2011). Bei Menschen mit HIV oder Krebs wurde eine Zunahme der Treg-Zellzahlen beobachtet (ZHANG et al., 2005; AHMADZADEH und ROSENBERG, 2006; CESANA et al., 2006; VAN DERVLIET et al., 2007). IL-2, zusammen mit IL-15, wird auch bei der Entwicklung von molekularen Impfungen eingesetzt (WALDMANN, 2006). Auch in der Veterinärmedizin wird IL-2 bei der Behandlung von neoplastischen Krankheiten angewendet (DAPOZZO et al., 1992; ZUCKER et al., 1996; HENSON et al., 2011). Bei experimentellen Impfungen induziert der Einsatz von rekombinantem IL-2 eine stärkere Immunantwort und einen besseren Schutz (IGA-MURAHASHI et al., 2010; TOVEY und LALLEMAND, 2010).

Beim Rind wurde IL-2 im Zusammenhang mit einer Impfung gegen *Brucella abortus* als Immunstimulans (WYCKOFF III et al., 2005) oder gegen bovines Herpesvirus Typ 1 eingesetzt (REDDY et al., 1989; HUGHES et al., 1991). IL-2 wurde auch in der Therapie von Augentumoren beim Rind verwendet (STEWART et al., 2005; STEWART et al., 2006).

5. TIERE, MATERIAL UND METHODIK

5.1. Tiere

Die Untersuchungen wurden zwischen dem 2. Dezember 2007 und dem 14. August 2009 an 10 gesunden Kontrollkühen (Tiergruppen A und B) und 22 Rindern mit Bösertigem Katarrhalfieber (Tiergruppen C, D und E) durchgeführt (Tab. 1). Weitere 21 Rinder mit BKF, die in der Dissertation von Judith Egli (EGLI, 2000) beschrieben worden waren, dienten als BKF-Kontrolltiere (Gruppe F). Die Tiere der Gruppen A, B, C und D wurden mit Interleukin-2 (IL-2), einem Antibiotikum, einem nichtsteroidalen Entzündungshemmer und NaCl-Glukose-Lösung im Dauertropf behandelt. Die gesunden Tiere dienten als Kontrollen und wurden nach dem gleichen Behandlungsschema behandelt. Alle Kühe mit BKF waren mittels PCR positiv auf ovines Herpesvirus Typ 2 getestet worden (HÜSSY et al., 2001) und hatten die für die Kopf- und Augenform von BKF typischen Symptome gezeigt.

Tab. 1: Übersicht über die Funktion und IL-2-Behandlung der verschiedenen Tiergruppen mit und ohne BKF

Gruppe	Anzahl Tiere	Funktion	IL-2-Therapie
A	5	Gesunde Kontrolltiere	2500 U
B	5	Gesunde Kontrolltiere	25'000 U
C	13	BKF-Tiere	2500 U
D	6	BKF-Tiere	25'000 U
E	3	BKF-Kontrolltiere	Kein IL-2
F	21	BKF-Kontrolltiere	Kein IL-2

5.1.1. Gruppen A und B: Gesunde Kühe mit IL-2-Behandlung

Bei den Kühen der Gruppen A und B handelte es sich um gesunde Kühe, die als Kontrollgruppen dienten und pro Tag mit 2500 U IL-2 (Gruppe A) bzw. 25'000 U IL-2 (Gruppe B) behandelt wurden. Sie waren von einem Viehhändler gekauft

worden und wurden nach Abschluss der Untersuchungen geschlachtet. Alle Kühe waren im Blut negativ auf ovines Herpesvirus Typ 2 getestet worden.

Gruppe A: Gesunde Kühe mit niedriger IL-2-Dosierung

Die Gruppe A bestand aus 5 gesunden Kühen, welche mit einem Antibiotikum, einem nichtsteroidalen Entzündungshemmer, NaCl-Glukose-Lösung im Dauertropf und der niedrigen IL-2-Dosis behandelt wurden (siehe 5.4). Die Kühe waren 2.4 bis 13.1 Jahre alt (7.1 ± 4.08 Jahre) und gehörten der Schweizer Braunvieh- (n = 3) bzw. der Schweizer Fleckviehrasse (n = 2) an.

Gruppe B: Gesunde Kühe mit hoher IL-2-Dosierung

Die Gruppe B bestand aus fünf gesunden Kühen, welche mit einem Antibiotikum, einem nichtsteroidalen Entzündungshemmer, NaCl-Glukose-Lösung im Dauertropf und der hohen IL-2-Dosis behandelt wurden (siehe 5.4). Sie waren 2.9 bis 5.3 Jahre alt (3.7 ± 0.90 Jahre). Alle Kühe gehörten der Schweizer Braunviehrasse an.

5.1.2. Gruppen C und D: BKF-Tiere mit IL-2-Behandlung

Die Rinder der Gruppen C und D waren an der Kopf- und Augenform von BKF erkrankte Tiere, welche von praktizierenden Tierärzten zur Untersuchung und Behandlung an die Klinik überwiesen worden waren. Achtzehn Tiere hatten Kontakt mit Schafen gehabt. 16 Tiere waren mit Schafen im selben Stall gehalten worden. Zwei Tiere hatten nur auf der Weide Kontakt mit Schafen gehabt. Bei einer Kuh war laut Vorbericht kein direkter oder indirekter Kontakt zu Schafen erfolgt.

Gruppe C: BKF-Tiere mit niedriger IL-2-Dosierung

Die Gruppe C bestand aus 13 an BKF erkrankten Rindern, welche mit einem Antibiotikum, einem nichtsteroidalen Entzündungshemmer, NaCl-Glukose-Lösung im Dauertropf und der niedrigen IL-2-Dosis behandelt wurden (siehe 5.4). Zehn

Tiere waren weiblich, zwei männlich und eines männlich-kastriert. Die Rinder waren 0.7 bis 7.0 Jahre alt (2.1 ± 1.63 Jahre) und gehörten der Schweizer Braunviehrasse ($n = 5$), der Dexter-Rasse ($n = 3$), der Schweizer Fleckviehrasse ($n = 3$), der Holstein-Friesian-Rasse ($n = 1$) und der Hinterwälder-Rasse ($n = 1$) an. Die Tiere stammten aus 7 verschiedenen Betrieben. Die drei Dexter-Rinder und das Hinterwälder-Rind stammten alle aus dem gleichen Betrieb.

Gruppe D: BKF-Tiere mit hoher IL-2-Dosierung

Die Gruppe D bestand aus 6 an BKF erkrankten Kühen, welche mit einem Antibiotikum, einem nichtsteroidalen Entzündungshemmer, NaCl-Glukose-Lösung im Dauertropf und der hohen IL-2-Dosis behandelt wurden (siehe 5.4). Die Kühe waren 1.1 bis 3.5 Jahre alt (2.2 ± 0.88 Jahre). Sie gehörten der Schweizer Braunviehrasse ($n = 4$) und der Schweizer Fleckviehrasse ($n = 2$) an und stammten aus 6 verschiedenen Betrieben.

5.1.3. Gruppen E und F: BKF-Tiere ohne IL-2-Behandlung

Die Rinder der Gruppen E und F waren an der Kopf- und Augenform von BKF erkrankte Tiere, welche von praktizierenden Tierärzten zur Untersuchung und Behandlung an die Klinik überwiesen worden waren. Sie dienten als an BKF erkrankte Kontrolltiere, die ohne IL-2 behandelt wurden. Laut Vorbericht hatten 23 Tiere Kontakt mit Schafen gehabt, 19 davon waren mit Schafen im gleichen Stall gehalten worden. Vier Tiere hatten nur auf der Weide Kontakt mit Schafen gehabt. Bei einem Tier soll weder direkter noch indirekter Kontakt zu Schafen bestanden haben.

Gruppe E: BKF-Tiere ohne IL-2-Behandlung

Die Gruppe E bestand aus 3 Kühen mit BKF, welche mit einem Antibiotikum, einem nichtsteroidalen Entzündungshemmer und NaCl-Glukose-Lösung im Dauertropf behandelt wurden (siehe 5.4), aber kein IL-2 erhielten. Die Kühe waren 2.0

Jahre, 3.6 und 9.4 Jahre alt (5.0 ± 3.91 Jahre) und gehörten der Schweizer Braunvieh- ($n = 2$) bzw. der Schweizer Fleckviehrasse ($n = 1$) an.

Gruppe F: BKF-Tiere aus der Dissertation von Judith Egli

Die Gruppe F bestand aus 21 Rindern mit BKF, welche in der Dissertation von Judith Egli (EGLI, 2000) beschrieben worden waren. Die Rinder waren im Jahr 1997 in der Klinik für Wiederkäuer untersucht und mit einem Antibiotikum, einem nichtsteroidalen Entzündungshemmer und NaCl-Glukose-Lösung im Dauertropf behandelt worden. Sie waren damals für die Beschreibung der relativen und absoluten Grösse der verschiedenen Lymphozytenpopulationen verwendet worden. Die Tiere waren 0.7 bis 11.0 Jahre alt gewesen (3.8 ± 3.15 Jahre). 12 Tiere hatten zur Schweizer Braunviehrasse und je 4 zur Holstein-Friesian-Rasse bzw. zur Schweizer Fleckviehrasse, ein weiteres zur Angus-Rasse gehört.

5.2. Klinische Untersuchung

5.2.1. Eintrittsuntersuchung

Alle Tiere wurden nach den von Rosenberger (ROSENBERGER, 1990) beschriebenen Methoden klinisch untersucht.

5.2.2. Tägliche klinische Untersuchung

Alle Tiere wurden täglich klinisch untersucht. Spezielles Augenmerk wurde auf die für BKF typischen Symptome am Kopf gelegt. Darüber hinaus wurde auf neurologische Symptome wie Nystagmus, Tremor, Ataxie und Hypermetrie geachtet.

5.2.3. Ophthalmologische Untersuchung

Die Kühe der Gruppen C, D und E wurden täglich von der Abteilung für Ophthalmologie des Departements für Pferde (Prof. Dr. B. Spiess) ophthalmologisch untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind nicht Thema der

vorliegenden Dissertation und werden von der Abteilung für Ophthalmologie separat publiziert.

5.3. Probenentnahme und Untersuchung

5.3.1. Blutentnahme

Bei jedem Tier wurden 5 ml EDTA-Blut (K3E[®], Sarstedt AG, Sevelen), 10 ml heparinisiertes Blut (LH[®], Sarstedt AG, Sevelen) und 2 ml heparinisiertes Blut für die venöse Blutgasanalyse (Monovette[®] 2 ml LH, Sarstedt AG, Sevelen) entnommen. Die Blutentnahmen erfolgten bis zum Tag 5 täglich und danach in zweitägigen Abständen. Sie wurden jeweils zwischen 05.30 und 09.00 Uhr über den Jugularvenenkatheter durchgeführt. Zudem wurden am ersten Tag 10 ml EDTA-Blut für die Untersuchung auf ovines Herpesvirus Typ 2 entnommen.

5.3.2. Hämatologische Untersuchung

Im EDTA-Blut wurden mittels des Hämatologie-Analyzers CELL-DYN[®] 3500 (Abbott Laboratories, Abbott AG, Baar) im Veterinärmedizinischen Labor der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich (Prof. Dr. H. Lutz) die Parameter Hämatokrit, Hämoglobingehalt, Erythrozytenkonzentration, mittlere korpuskuläre Hämoglobinmenge (MCH), mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration (MCHC), mittleres Zellvolumen (MCV) und Leukozytenkonzentration bestimmt. Ebenfalls wurde ein Differentialblutbild angefertigt. Im Weiteren wurden der Plasmaprotein- und der Fibrinogengehalt gemessen.

5.3.3. Chemische Blutuntersuchung

Die chemische Blutuntersuchung umfasste die Bestimmung von Bilirubin, Harnstoff, Glutamatdehydrogenase (GLDH), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), γ -Glutamyltransferase (γ -GT), Creatin-Kinase (CK), Sorbitdehydrogenase (SDH), Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Magnesium und anorganischem Phosphor.

Zudem wurde eine venöse Blutgasanalyse durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten nach den zur Zeit gültigen Richtlinien des Veterinärmedizinischen Labors.

5.3.4. Virologische Blutuntersuchung

Von jedem Tier wurde eine Blutprobe mittels real-time PCR auf virale DNA des ovinen Herpesvirus Typ 2 untersucht (HÜSSY et al., 2001).

5.3.5. Lymphknoten-Entnahme und Untersuchung

Gruppen A, B, C, D und E

Bei jedem Tier der Gruppen A, B, C, D und E wurde am Tag der Einlieferung ein Kniefaltenlymphknoten chirurgisch entfernt. Die Kuh wurde mit Fussfesseln fixiert und wenn nötig mit 0.02 mg/kg KGW Xylazin intravenös sediert (Streuli Pharma AG, Uznach). Dann wurde die Haut im Bereich des linken oder rechten Kniefaltenlymphknotens geschoren, gewaschen (mit einer chlorhexidinhaltigen Seife), entfettet (mit 70 % Alkohol) und mit einer chlorhexidinhaltigen Lösung desinfiziert. Nach einer Infiltrationsanästhesie mit Lidocain (Lidocain 2% Chasot[®], Vétoquinol AG, Ittigen) wurde ein 3 cm x 2 cm x 2 cm grosses Stück des Kniefaltenlymphknotens entfernt, in physiologische Kochsalzlösung gegeben und zur weiteren Bearbeitung ins Institut für Veterinär-Virologie der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich (Prof. Dr. M. Ackermann) gebracht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind nicht Thema der vorliegenden Dissertation und werden vom Institut für Veterinär-Virologie separat publiziert.

Gruppen A und B

Bei den Kühen der Gruppen A und B wurde am Tag 5 eine weitere Probe aus dem Kniefaltenlymphknoten der anderen Körperseite entnommen.

Euthanasierte Tiere

Bei den Tieren, die auf die Therapie nicht ansprachen und euthanasiert werden mussten, wurde der nicht beprobte Kniefaltenlymphknoten unmittelbar nach der Euthanasie entnommen und untersucht.

5.3.6. Pathologisch-anatomische Untersuchung

Von den 22 Tieren mit BKF (Gruppen C, D und E) mussten 15 euthanasiert werden, da sie auf die Therapie nicht ansprachen. Die euthanasierten Tiere wurden im Institut für Veterinärpathologie der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich (Prof. Dr. A. Pospischil) pathologisch-anatomisch untersucht.

5.4. Therapie

Die Tiere der Gruppen A, B, C und D wurden mit Dauertropfinfusion, einem Antibiotikum, einem nicht-steroidalen Entzündungshemmer und Interleukin-2 behandelt. Die Tiere der Gruppe E erhielten ausser IL-2 die gleichen Medikamente und das gleiche Behandlungsregime. Die Tiere der Gruppe F waren wie in der Dissertation von Judith Egli im Detail beschrieben (EGLI, 2000) mit Dauertropfinfusion, einem Antibiotikum, einem nicht-steroidalen Entzündungshemmer und einem Immunitätsinducer (Baypamun[®], Bayer, Leverkusen) behandelt worden.

5.4.1. Legen eines Verweilkatheters

Allen Tieren wurde ein Verweilkatheter in die linke oder rechte Jugularvene gelegt, über welchen die Blutproben entnommen wurden bzw. die Infusionen erfolgten. Der Katheter bestand aus Teflon, war 14 cm lang und wies einen Durchmesser von 2 mm auf (Abbocath-T[®], Abbott, Cham). Um unerwünschte Phlebitiden zu vermeiden, wurde der Venenkatheter jeweils am dritten Tag gezogen, und es wurde gleichzeitig ein neuer Katheter in die kontralaterale Jugularvene gelegt.

5.4.2. Dauertropfinfusion und Elektrolyte

Die Kühe der Gruppen A, B, C, D und E wurden an den Tagen 1 bis 6 täglich mit 10 l NaCl-Glukose-Lösung (90 g NaCl und 500 g Glukose) im Dauertropf behandelt. Bei verminderten Elektrolytkonzentrationen im Blutserum (Kalium < 3.9 mmol/l, Kalzium < 2.3 mmol/l, Magnesium < 0.8 mmol/l, Phosphat < 1.3 mmol/l) wurden die Kühe gezielt mit Kaliumchlorid i. v. (KCl 15 %, Kantonsapotheke, Zürich) oder per os (Kalii chloridum, Hänseler, Herisau), Kalziumborogluconat i. v. (Calcamyl-40 MP[®], Gräub, Bern), Magnesiumoxid per os (Magnoral[®], Gräub, Bern) oder Natriumphosphat per os (Natrii dihydrogenophos dihydr., Hänseler, Herisau) behandelt. Die Elektrolyte wurden täglich kontrolliert und je nach Befund supplementiert.

5.4.3. Antibiotische Behandlung

Die Kühe der Gruppen A, B, C, D und E wurden vom Tag 1 bis zum Tag 5 täglich mit Danofloxacin (Advocid[®] 2,5%, Pfizer, Zürich), 1.25 mg/kg KGW i. v. behandelt. Bei 14 Kühen (mit Fieber) wurde Danofloxacin während 6 Tagen (n = 5), 7 Tagen (n = 5), 8 Tagen (n = 1), 9 Tagen (n = 1) und 11 Tagen (n = 2) verabreicht.

5.4.4. Nicht-steroidale Entzündungshemmer

Die Kühe der Gruppen A, B, C, D und E wurden vom Tag 1 bis zum Tag 3 täglich mit Flunixin meglumin (Flunixinimin[®], Gräub, Bern), 2.2 mg/kg KGW i. v. behandelt.

5.4.5. Interleukin-2

Für die Therapie wurde ein bovines rekombinantes Interleukin-2 verwendet, das im Department of Food Safety and Infection Biology, Norwegian School of Veterinary Science in Oslo, hergestellt worden war. Das IL-2 wurde in Dosen von 2500 U (Volumen 2.5 ml) und 25'000 U (Volumen 25 ml) tiefgefroren geliefert

und unmittelbar vor der Verwendung bei 4 °C aufgetaut. Die Kühe der Gruppen A und C wurden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Tage 1 bis 5) einmal täglich mit 2500 U IL-2 i. v. behandelt. Bei den Tieren der Gruppen B und D wurde bei ansonsten gleichem Behandlungsregime die zehnfache IL-2-Dosis, d. h. 25'000 U, verabreicht. Nach der IL-2-Verabreichung wurden die Tiere während 15 Minuten überwacht, um allfällige Nebenwirkungen wie Urtikaria, Tachykardie, Tachypnoe u. a. zu erkennen.

5.4.6. Ophthalmologische Behandlung

Die Kühe der Gruppen C, D und E, die Augensymptomen gezeigt hatten, wurden täglich bis zur kompletten Genesung oder Euthanasie mit einer antibiotischen Salbe (Oxytetracyclin-Augensalbe Jenapharm[®], Mibe GmbH Arzneimittel, Brehna) und entzündungshemmenden Augentropfen (Pred Forte[®], Allergan AG, Pfäffikon) behandelt.

5.5. Statistik

Alle Daten wurden zunächst in einer Exceltabelle (Version 4.0, Microsoft Office) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Stata (Stata Corp., 2009; Stata Statistical Software: Release 11; College Station, TX, USA: StataCorp LP). Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung und der Blutuntersuchung wurden mit Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Ein generalisiertes lineares Modell (general linear model, GLM) wurde angewendet, um die Variablen auf signifikante Veränderungen im Verlauf der Untersuchung zu prüfen (ALTMAN, 1991). Das zugrundeliegende Stata Modell lautete <xtmixed Variable Tiergruppe Zeit || Zeit:, covariance(independent)> oder nur für einzelne Tiergruppen <xtmixed Variable Tiergruppe Zeit if Tiergruppe == x | Tiergruppe == y, || Zeit:, covariance(independent)>. Kaplan-Meier Überlebensanalysen wurden mit dem Cox proportional hazards regression model ausgewertet (<stcox Tiergruppe>)

(ALTMAN, 1991). Zusätzlich wurde noch, mittels einer logistischen Regression, die Odds Ratio berechnet (<logistic Censor Variable>). Grundsätzlich wurde ein P-Wert von ≤ 0.05 als signifikant angesehen.

5.6. Zusammenarbeit mit anderen Instituten

Am Zustandekommen der vorliegenden Arbeit waren ausser der Klinik für Wiederkäuer des Departements für Nutztiere (Prof. Dr. Dr. h. c. U. Braun) die folgenden Institute und Abteilungen der Vetsuisse-Fakultät Zürich beteiligt:

- Institut für Veterinär-Virologie (Prof. Dr. M. Ackermann): Virologische Untersuchungen
- Veterinärmedizinisches Labor (Prof. Dr. H. Lutz): Hämatologische und chemische Blutuntersuchungen
- Abteilung für Ambulanz und Bestandesmedizin (Prof. Dr. M. Hässig): Statistische Auswertung
- Abteilung für Ophthalmologie des Departements für Pferde (Prof. Dr. B. Spiess): Ophthalmologische Untersuchungen und Behandlungen
- Institut für Veterinär-Pathologie (Prof. Dr. A. Pospischil): Pathologisch-anatomische Untersuchungen.

5.7. Tierversuchsbewilligung

Für die Untersuchungen und die Behandlungen lag eine Tierversuchsbewilligung (Nr. 178/2007) des Kantonalen Veterinäramts Zürich vor.

6. ERGEBNISSE

6.1. Klinische Befunde

6.1.1. Klinische Befunde bei der Erstuntersuchung

Gruppen A und B: Gesunde Kühe

Bei der klinischen Erstuntersuchung lag die rektale Temperatur der gesunden Kühe zwischen 37.9 und 38.9 °C (38.5 ± 0.28 °C). Das Allgemeinbefinden war bei allen Tieren ungestört. Bei allen Tieren war die Fresslust normal. Die Herzfrequenz lag zwischen 52 und 88 Schlägen pro Minute (70.8 ± 10.84 Schläge pro Min.) und die Atemfrequenz zwischen 20 und 44 Atemzügen pro Minute (27.2 ± 7.73 Atemzüge pro Min.) (Tab. 2). Die Pansenmotorik, -füllung und -schichtung war bei allen Kühen normal. Die Schwing- und Perkussionsauskultation war auf beiden Seiten negativ. Die rektale Untersuchung war bei allen Kühen unauffällig und der Kot war von breiiger Beschaffenheit. Neun Kühe wiesen + Eiweiss und zwei Kühe + Blut im Spontanharn auf. Das spezifische Gewicht des Harns lag zwischen 1010 und 1050. Ein Tier wies ein erniedrigtes spezifisches Harngewicht unter 1020 und zwei Tiere wiesen ein solches über 1040 auf.

Gruppen C, D und E: BKF Tiere

Die Ergebnisse der Erstuntersuchung der verschiedenen BKF-Gruppen wurden zusammengefasst, da sie sich statistisch nicht unterschieden. Die rektale Temperatur lag zwischen 37.6 und 40.7 °C (39.3 °C ± 0.81 °C). Das Allgemeinbefinden war bei einem Tier ungestört, bei 4 Tieren mittelgradig gestört und bei 17 Tieren hochgradig gestört. Bei 16 Tieren war die Fresslust stark reduziert bis aufgehoben. Die Herzfrequenz lag zwischen 68 und 100 Schlägen pro Minute (79.3 ± 10.88 Schläge pro Min.) und die Atemfrequenz zwischen 20 und 44 Atemzügen pro Minute (26.4 ± 6.25 Atemzüge pro Min.) (Tab. 2). Die Pansenmotorik war bei 14 Tieren normal, bei einer Kuh vermindert und bei 7 Tieren aufgehoben. Die Pansenfüllung war bei 12 Kühen und die Pansenschichtung bei 13 Kühen reduziert. Die Schwing- und Perkussionsauskultation war bei 21 Tieren auf beiden Seiten

negativ. Bei einer Kuh war die Schwingauskultation in der rechten Flanke positiv. Die Kotbeschaffenheit war breiig (n = 13), dickbreiig (n = 6) oder dünnbreiig bis flüssig (n = 3). Die rektale Untersuchung war bei allen Kühen unauffällig. 16 Kühe wiesen eine leichtgradige (+) und zwei eine mittelgradige (++) Proteinurie, vier Tiere eine leichtgradige (+) und 16 eine hochgradige (+++) Hämaturie auf. Bei zwei davon war der Harn rötlich. Das spezifische Gewicht des Harns lag zwischen 1003 und 1037. Fünfzehn Tiere wiesen ein erniedrigtes spezifisches Harngewicht unter 1020 auf. Bei einer Kuh war nur wenig Kot im Rektum. Neun Kühe wiesen eitrigen und sieben Tiere schleimigen Nasenausfluss auf. Speicheln und Augenausfluss war in 13 Fällen zu beobachten. Bei 14 Kühen bestand eine beidseitige Korneatrübung. Erosionen an der Gingiva wurden bei 12 und solche an der Nasenschleimhaut bei 6 Kühen gesehen. Je ein Tier zeigte abnorme neurologische Befunde wie Ataxie und horizontalen Nystagmus.

6.1.2. Klinischer Verlauf

Gruppen A und B: Gesunde Kühe mit IL-2-Behandlung

Bei den Kühen der Gruppen A und B war das Allgemeinbefinden während der gesamten Untersuchungsdauer stets ungestört. Die rektale Temperatur, die Herz- und Atemfrequenz waren während der 6-tägigen Versuchsperiode stets im Normalbereich (Tab. 2). Das Gleiche gilt für die Befunde am Verdauungsapparat.

Gruppen C und D: BKF-Tiere mit IL-2-Behandlung

Im Verlauf der 6-tägigen Behandlung kam es nur bei einem Tier der Gruppe D zu einer Besserung des Allgemeinbefindens. Bei den übrigen Tieren veränderte sich der Zustand nicht.

Verlauf der rektalen Temperatur (Tab. 2)

Bei den BKF-Tieren der Gruppen C und D war die rektale Temperatur erhöht. Bei den Kühen der Gruppe C schwankte sie im Verlauf der Behandlung zwischen 38.8

± 0.47 °C und 39.2 ± 0.85 °C, bei den Kühen der Gruppe D zwischen 39.2 ± 0.74 °C und 39.8 ± 1.00 °C. Die Temperaturverlaufskurven der beiden Gruppen unterschieden sich signifikant (GLM, $P < 0.05$).

Verlauf der Herzfrequenz (Tab. 2)

Die Kühe der Gruppe C wiesen an den Tagen 2, 4, 5 und 6 eine erhöhte Herzfrequenz zwischen 81.1 ± 14.48 und 84.3 ± 16.13 Schlägen pro Minute auf. Die Kühe der Gruppe D wiesen nur an den Tagen 3 und 6 eine erhöhte Herzfrequenz zwischen 83.2 ± 15.33 und 83.3 ± 3.90 Schlägen pro Minute auf. Die Herzfrequenzen der Gruppe C waren signifikant höher als diejenigen der Gruppe D (GLM, $P < 0.05$).

Verlauf der Atemfrequenz (Tab. 2)

Die Atemfrequenz der Gruppen C und D schwankte zwischen 27.4 ± 6.29 Atemzügen pro Minute am Tag 5 und 29.3 ± 7.69 Atemzügen pro Minute am Tag 6 bei der Gruppe C und zwischen 21.6 ± 2.19 Atemzügen pro Minute am Tag 5 und 30.0 ± 6.06 Atemzügen pro Minute am Tag 3 bei der Gruppe D. Die Atemfrequenzen der Gruppe C waren signifikant höher als diejenigen der Gruppe D (GLM, $P < 0.05$).

Verdauungsapparat (Tab. 3)

Die Zahl der Kühe mit aufgehobener Fresslust verminderte sich in der Gruppe C vom Tag 1 bis zum Tag 6 von 8 auf 4. In der Gruppe D war die Zahl der Kühe mit aufgehobener Fresslust am Tag 6 mit 5 Kühen gleich hoch wie am Tag 1 (Tab. 3). Zwischen den beiden Gruppen unterschied sich die Fresslust prozentual am Tag 6 signifikant (Chi^2 -Test, $P < 0.05$). In Bezug auf die Pansenmotorik zeigte sich bei den Kühen der Gruppe C im Verlauf der Behandlung kaum eine Besserung (Tag 1 5 Kühe, Tag 6 4 Kühe mit aufgehobener Pansenmotorik), während sich die Zahl der Kühe mit aufgehobener Pansenmotorik bei der Gruppe D sogar verdoppelte (von 2 auf 4). Ähnliches gilt für die Kühe mit reduzierter Darmmotorik. Die Kot-

beschaffenheit bei der Gruppe C wurde innerhalb der 78 Beobachtungen (13 Tiere während 6 Tagen) 19 Mal als dünnflüssig bis wässrig bzw. bei der Gruppe D innerhalb 36 Beobachtungen (6 Tiere während 6 Tagen) 11 Mal als dünnflüssig bis wässrig eingestuft.

BKF-Symptome (Tab. 3)

Die Kühe der Gruppen C und D hatten über die Untersuchungszeit mehrere BKF-Symptome gezeigt. Eitriger Nasenausfluss wurde während der 6-tägigen Untersuchungsperiode bei 2 bis 4 Tieren (15.4 bis 30.8 %) der Gruppe C und bei 5 Tieren (83.3 %) der Gruppe D nachgewiesen. Zwischen den beiden Gruppen war dieser Unterschied zwischen den Tagen 1 und 3 signifikant (χ^2 -Test, $P < 0.05$). Bei der Gruppe C nahm die Zahl der Kühe mit Speichelfluss innerhalb der sechs Untersuchungstage ab, während die Häufigkeit dieses Symptoms bei den Kühen der Gruppe D praktisch gleich blieb. Die Zahl der Kühe mit Tränenfluss änderte sich in beiden Gruppen kaum. Eine beidseitige Korneatrübung wurde bei 7 bis 9 Tieren (53.8 bis 69.2 %) der Gruppe C und bei 5 bis 6 Tieren (83.3 bis 100 %) der Gruppe D gesehen. Bei beiden Gruppen blieb der Prozentsatz der Tiere mit beidseitiger Korneatrübung relativ konstant. Das Vorhandensein von Erosionen an Flotzmaul und Gingiva wurde bei beiden Gruppen beobachtet. Bei der Gruppe C nahm der Anteil betroffener Tiere mit der Zeit ab, bei der Gruppe D blieb er relativ konstant. Neurologische Symptome wie Nystagmus, Tremor, Ataxie und Hypermetrie wurden bei beiden Gruppen beobachtet. Die neurologischen Symptome nahmen bei beiden Gruppen mit der Zeit zu. Am Tag 1 zeigten nur 7.7 % der Tiere der Gruppe C bzw. 16.7 % der Tiere der Gruppe D neurologische Symptome. Am Tag 6 stieg der Prozentsatz auf bis 38.5 % bei der Gruppe C und 83.3 % bei der Gruppe D.

Tab. 2: Verlauf von Rektaltemperatur, Herz- und Atemfrequenz bei allen Tiergruppen an den Tagen 1 bis 6 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen; Schwankungsbreiten in Klammern)

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG	UT
Rektaltemperatur (°C)	A	38.3 \pm 0.29 (37.9 - 38.6)	38.5 \pm 0.10 (38.4 - 38.6)	38.6 \pm 0.25 (38.2 - 38.8)	38.5 \pm 0.11 (38.3 - 38.6)	38.8 \pm 0.64 (38.3 - 39.9)	39.1 \pm 1.04 (38.3 - 40.9)	D* B*	D:E+F*
	B	38.6 \pm 0.19 (38.4 - 38.9)	38.5 \pm 0.42 (38.0 - 39.0)	38.6 \pm 0.07 (38.5 - 38.7)	38.7 \pm 0.29 (38.5 - 39.2)	38.8 \pm 0.30 (38.3 - 39.1)	38.8 \pm 0.28 (38.4 - 39.1)	C:E+F** A:C**	
	C	39.2 \pm 0.85 (37.6 - 40.6)	38.8 \pm 0.47 (38.2 - 39.6)	39.0 \pm 0.68 (38.4 - 40.6)	39.1 \pm 0.54 (38.4 - 40.2)	39.1 \pm 0.51 (38.3 - 39.9)	39.2 \pm 0.84 (37.2 - 40.4)	D:E+F* B:D*	
	D	39.5 \pm 0.77 (38.0 - 40.0)	39.2 \pm 0.99 (38.2 - 40.9)	39.8 \pm 1.00 (38.8 - 41.2)	39.4 \pm 1.06 (38.2 - 41.2)	39.4 \pm 1.09 (38.3 - 41.0)	39.2 \pm 0.74 (38.4 - 40.0)		
	E+F	39.7 \pm 0.84 (39.2 - 40.7)	39.0 \pm 0.92 (38.5 - 40.1)	39.5 \pm 0.93 (38.5 - 40.3)	40.3 \pm 0.42 (39.8 - 40.6)	40.1 \pm 0.91 (39.1 - 40.8)	40.0 \pm 0.07 (39.9 - 40.0)		
Herzfrequenz (Schläge/Min.)	A	72.8 \pm 11.5 (60.0 - 88.0)	80.0 \pm 11.3 (64.0 - 88.0)	73.6 \pm 12.8 (60.0 - 92.0)	68.0 \pm 10.20 (56.0 - 80.0)	71.2 \pm 6.57 (64.0 - 80.0)	76.8 \pm 12.46 (64.0 - 92.0)	C:E+F** A:C**	
	B	68.8 \pm 11.0 (52.0 - 80.0)	72.0 \pm 8.00 (60.0 - 80.0)	75.2 \pm 10.4 (60.0 - 88.0)	76.0 \pm 8.94 (64.0 - 88.0)	75.2 \pm 6.57 (68.0 - 80.0)	79.2 \pm 8.67 (68.0 - 88.0)	D:E+F* C:D*	
	C	79.4 \pm 12.0 (68.0 - 100)	82.8 \pm 13.9 (60.0 - 104)	76.9 \pm 14.4 (56.0 - 100)	81.5 \pm 14.0 (56.0 - 108)	81.1 \pm 14.48 (54.0 - 104)	84.3 \pm 16.13 (52.0 - 100)		
	D	78.0 \pm 9.03 (68.0 - 92.0)	75.3 \pm 6.41 (68.0 - 84.0)	83.3 \pm 3.90 (80.0 - 88.0)	78.0 \pm 9.72 (64.0 - 88.0)	72.8 \pm 10.35 (60.0 - 84.0)	83.2 \pm 15.33 (64.0 - 100)		
	E+F	81.3 \pm 12.9 (72.0 - 96.0)	80.0 \pm 6.93 (76.0 - 88.0)	80.0 \pm 10.6 (68.0 - 88.0)	80.0 \pm 0.00 (80.0 - 80.0)	84.0 \pm 4.00 (80.0 - 88.0)	86.0 \pm 19.80 (72.0 - 100)		

* Differenz $P < 0.05$, ** Differenz $P < 0.01$

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen, UT Unterschiede zwischen den Tagen

Fortsetzung Tab. 2

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG	UT
Atemfrequenz (Atemzüge/Min.)	A	28.0 ± 5.66 (20.0 - 36.0)	24.0 ± 2.83 (20.0 - 28.0)	27.2 ± 8.20 (20.0 - 36.0)	27.2 ± 6.57 (20.0 - 36.0)	24.8 ± 3.35 (20.0 - 28.0)	24.8 ± 1.79 (24.0 - 28.0)	A:C** C:D * D:E+F**	
	B	26.4 ± 10.0 (20.0 - 44.0)	25.6 ± 6.07 (20.0 - 36.0)	31.2 ± 7.69 (20.0 - 40.0)	25.6 ± 4.56 (20.0 - 32.0)	27.2 ± 9.55 (20.0 - 44.0)	25.6 ± 6.07 (20.0 - 36.0)		
	C	27.4 ± 7.46 (20.0 - 44.0)	28.6 ± 10.2 (16.0 - 56.0)	28.0 ± 7.70 (16.0 - 44.0)	27.4 ± 7.46 (20.0 - 44.0)	27.4 ± 6.29 (20.0 - 40.0)	29.3 ± 7.69 (20.0 - 44.0)		
	D	23.3 ± 3.01 (20.0 - 28.0)	26.7 ± 7.00 (20.0 - 40.0)	30.0 ± 6.06 (24.0 - 40.0)	25.3 ± 5.47 (20.0 - 36.0)	21.6 ± 2.19 (20.0 - 24.0)	25.6 ± 4.56 (20.0 - 32.0)		
	E+F	28.0 ± 4.00 (24.0 - 32.0)	32.0 ± 4.00 (28.0 - 36.0)	38.7 ± 6.10 (32.0 - 44.0)	32.0 ± 6.93 (28.0 - 40.0)	32.0 ± 8.00 (24.0 - 40.0)	38.0 ± 2.83 (36.0 - 40.0)		

* Differenz $P < 0.05$, ** Differenz $P < 0.01$

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen, UT Unterschiede zwischen den Tagen

Tab. 3: Verlauf der klinischen Parameter bei allen Tiergruppen an den Tagen 1 bis 6

Parameter	Gruppe	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG
Reduzierter Allgemeinzu- stand	A (n = 5)	0	0	0	0	1 (20 %)	1 (20 %)	C:E Tag4*
	B (n = 5)	0	0	0	0	0	0	C:A Tage 1-4**
	C (n = 13)	12 (92.3 %)	11 (84.6 %)	13 (100 %)	13 (100 %)	12 (92.3 %)	12 (92.3 %)	C:A Tage 5-6*
	D (n = 6)	6 (100 %)	6 (100 %)	6 (100 %)	6 (100 %)	5 (83.3 %)	5 (83.3 %)	D:B Tage 1-4, 6**, Tag 5*
	E (n = 3)	3 (100 %)	2 (66.7 %)	2 (66.7 %)	3 (100 %)	3 (100 %)	3 (100 %)	
Aufgehobene Fresslust	A (n = 5)	0	0	0	0	0	0	C:A Tag 1*
	B (n = 5)	0	0	0	0	0	0	C:D Tag 6*
	C (n = 13)	8 (61.5 %)	6 (46.2 %)	4 (30.8 %)	3 (23.1 %)	5 (38.5 %)	4 (30.8 %)	D:B Tag 1*
	D (n = 6)	5 (83.3 %)	3 (50 %)	2 (33.3 %)	3 (50 %)	2 (33.3 %)	5 (83.3 %)	Tag 6**
	E (n = 3)	3 (100 %)	2 (66.7 %)	2 (66.7 %)	3 (100 %)	3 (100 %)	2 (66.7 %)	
Aufgehobene Pansenmotorik	A (n = 5)	0	0	0	0	0	0	D:B Tage 5-6*
	B (n = 5)	0	0	0	0	0	0	
	C (n = 13)	5 (38.5 %)	3 (23.1 %)	4 (30.8 %)	6 (46.2 %)	6 (46.2 %)	4 (30.8 %)	
	D (n = 6)	2 (33.3 %)	3 (50 %)	3 (50 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	
	E (n = 3)	1 (33.3 %)	0	1 (33.3 %)	2 (66.7 %)	3 (100 %)	2 (66.7 %)	
Reduzierte Darmmotorik	A (n = 5)	0	0	0	0	0	0	D:B Tage 5-6*
	B (n = 5)	0	0	0	0	0	0	
	C (n = 13)	6 (46.2 %)	6 (46.2 %)	7 (53.8 %)	5 (38.5 %)	6 (46.2 %)	5 (38.5 %)	
	D (n = 6)	1 (16.7 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	
	E (n = 3)	0	1 (33.3 %)	1 (33.3 %)	2 (66.7 %)	2 (66.7 %)	2 (66.7 %)	
Eitriger Nasenausfluss	A (n = 5)	0	0	0	0	0	0	C:E Tage 5+6*
	B (n = 5)	0	0	0	0	0	0	C:A Tage 1+2*
	C (n = 13)	3 (23.1 %)	2 (15.4 %)	2 (15.4 %)	3 (23.1 %)	3 (23.1 %)	4 (30.8 %)	C:D Tage 1-3*
	D (n = 6)	5 (83.3 %)	5 (83.3 %)	5 (83.3 %)	5 (83.3 %)	5 (83.3 %)	5 (83.3 %)	D:E Tag 6*
	E (n = 3)	1 (33.3 %)	1 (33.3 %)	1 (33.3 %)	1 (33.3 %)	1 (33.3 %)	1 (33.3 %)	D:B Tage 1-6*

* Differenz $P < 0.05$, ** Differenz $P < 0.01$, UG Unterschiede zwischen den Gruppen

Fortsetzung Tab. 3

Parameter	Gruppe	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG
Speichelfluss	A (n = 5)	0	0	0	0	0	0	C:A Tag 2*
	B (n = 5)	0	0	0	0	0	0	
	C (n = 13)	7 (53.8 %)	8 (61.5 %)	5 (38.5 %)	6 (46.2 %)	4 (30.8 %)	3 (23.1 %)	
	D (n = 6)	3 (50 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	
	E (n = 3)	3 (100 %)	3 (100 %)	3 (100 %)	3 (100 %)	3 (100 %)	2 (66.7 %)	
Tränenfluss	A (n = 5)	0	0	0	0	0	0	D:B Tage 2-3*
	B (n = 5)	0	0	0	0	0	0	
	C (n = 13)	7 (53.8 %)	7 (53.8 %)	6 (46.2 %)	6 (46.2 %)	7 (53.8 %)	5 (38.5 %)	
	D (n = 6)	4 (66.7 %)	5 (83.3 %)	5 (83.3 %)	4 (66.7 %)	3 (50 %)	3 (50 %)	
	E (n = 3)	2 (66.7 %)	2 (66.7 %)	2 (66.7 %)	3 (100 %)	3 (100 %)	2 (66.7 %)	
Beidseitige Korneatrübung	A (n = 5)	0	0	0	0	0	0	C:A Tage 1-6* D:B Tage 1-3*, Tage 4-6**
	B (n = 5)	0	0	0	0	0	0	
	C (n = 13)	8 (61.5 %)	8 (61.5 %)	8 (61.5 %)	9 (69.2 %)	9 (69.2 %)	7 (53.8 %)	
	D (n = 6)	5 (83.3 %)	5 (83.3 %)	5 (83.3 %)	6 (100 %)	6 (100 %)	6 (100 %)	
	E (n = 3)	1 (33.3 %)	2 (66.7 %)	2 (66.7 %)	3 (100 %)	3 (100 %)	3 (100 %)	
Erosionen an Flötzmaul und Gingiva	A (n = 5)	0	0	0	0	0	0	C:A Tag 2* D:B Tag 6*
	B (n = 5)	0	0	0	0	0	0	
	C (n = 13)	7 (53.8 %)	9 (69.2 %)	6 (46.2 %)	6 (46.2 %)	4 (30.8 %)	3 (23.1 %)	
	D (n = 6)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	5 (83.3 %)	
	E (n = 3)	2 (66.7 %)	2 (66.7 %)	2 (66.7 %)	3 (100 %)	3 (100 %)	2 (66.7 %)	
Neurologische Symptome	A (n = 5)	0	0	0	0	0	0	D:B Tag 6*
	B (n = 5)	0	0	0	0	0	0	
	C (n = 13)	1 (7.7 %)	1 (7.7 %)	1 (7.7 %)	1 (7.7 %)	2 (15.4 %)	5 (38.5 %)	
	D (n = 6)	1 (16.7 %)	1 (16.7 %)	2 (33.3 %)	3 (50 %)	4 (66.7 %)	5 (83.3 %)	
	E (n = 3)	0	0	0	0	0	0	

* Differenz $P < 0.05$, ** Differenz $P < 0.01$, UG Unterschiede zwischen den Gruppen

Euthanasie

Von den Kühen der Gruppe C mussten 7 (53.8 %) und von denen der Gruppe D alle 6 Kühe (100 %) euthanasiert werden. Die Euthanasie erfolgte 5 (n = 8), 7 (n = 2), 8 (n = 1), 14 (n = 1) und 15 (n = 1) Tage nach Behandlungsbeginn. Die Euthanasiehäufigkeit der beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant (Chi^2 -Test, $P > 0.05$).

Heilungsrate

Von den Kühen der Gruppe C wurden 6 Tiere (46.2 %) gesund entlassen. Die Entlassung erfolgte 7 (n = 3), 10 (n = 1) und 17 (n = 2) Tage nach Behandlungsbeginn. Die Heilungsrate der beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant. Von den gesund entlassenen Tieren waren 5 weiblich und eines männlich. Das männliche Tier war ein Maststier und wurde 5 Monate nach erfolgreicher Therapie im Alter von 16 Monaten geschlachtet. Von den 5 Kühen wurde eine gesund und trächtig nach Georgien exportiert. Drei Kühe wurden gesund und haben in der Zwischenzeit je ein lebendes Kalb geboren. Die sechste Kuh war gesund und wurde vor der Alpung im Sommer 2009 gegen Blauzungenkrankheit geimpft. Nach der Alpung, im September 2009, erkrankte die Kuh erneut an BKF und wurde euthanasiert.

Gruppen E und F: BKF-Tiere ohne IL-2-Behandlung

Allgemeinbefinden

Der Allgemeinzustand konnte nur bei den Tieren der Gruppe E täglich untersucht werden. Bei diesen 3 Tieren wurde der Allgemeinzustand nach einer initialen Verbesserung gegen Ende der Untersuchungszeit erneut schlechter.

Verlauf der rektalen Temperatur (Tab. 2)

Bei den BKF-Tieren der Gruppen E und F war die rektale Temperatur erhöht. Bei den Kühen dieser Gruppen schwankte die rektale Temperatur im Verlauf der Behandlung zwischen 39.0 ± 0.92 und 40.3 ± 0.42 °C.

Verlauf der Herzfrequenz (Tab. 2)

Die Kühe der Gruppen E und F wiesen an allen 6 Untersuchungstagen eine leicht erhöhte Herzfrequenz zwischen 80.0 ± 0.00 und 86.0 ± 19.80 Schlägen pro Minute auf.

Verlauf der Atemfrequenz (Tab. 2)

Die Atemfrequenz der Gruppen E und F schwankte zwischen 28.0 ± 4.00 Atemzügen pro Minute am Tag 1 und 38.7 ± 6.10 Atemzügen pro Minute am Tag 3.

Verdauungsapparat (Tab. 3)

Die Fresslust verbesserte sich bei den Tieren der Gruppe E während der Therapie nicht. Ähnliches galt für die Pansen- und Darmmotorik. Die Kotbeschaffenheit der Gruppe E wurde an den Tagen 4 und 5 bei einer Kuh als dünnflüssig bis wässrig eingestuft.

BKF-Symptome (Tab. 3)

Die Kühe der Gruppe E hatten über die Untersuchungszeit mehrere BKF-Symptome gezeigt. Eitriger Nasenausfluss wurde während der 6-tägigen Untersuchungsperiode bei einer Kuh (33.3 %) beobachtet. Alle 3 Kühe speichelten während der gesamten Untersuchungsperiode unterschiedlich stark. Zwei bzw. drei Kühe zeigten Tränenfluss und erosive Veränderungen an Flotzmaul und Gingiva. Korneatrübung wurde am Tag 1 nur bei einer Kuh, am Tag 6 bei allen drei Kühen beobachtet. Keine Kuh wies neurologische Symptome auf.

Euthanasie

Von den Kühen der Gruppe E mussten alle 3 (100 %) und von denjenigen der Gruppe F 19 Tiere (90.5 %) euthanasiert bzw. geschlachtet werden. Die Euthanasie erfolgte 1 (n = 9), 2 (n = 5), 3 (n = 2), 4 (n = 2), 5 (n = 1), 6 (n = 1), 24 (n = 1) und 35 Tage (n = 1) nach Behandlungsbeginn. Die Euthanasiehäufigkeit der beiden Gruppen unterschied sich nicht signifikant (Chi^2 -Test, $P > 0.05$).

Heilungsrate

Von den Kühen der Gruppe E wurden ein Tier (33.3 %) und von denjenigen der Gruppe F 2 Tiere (9.5 %) gesund entlassen. Die Entlassung erfolgte 16 (n = 1), 17 (n = 1) und 19 (n = 1) Tage nach Behandlungsbeginn. Die Heilungsraten der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant. Bei den gesund entlassenen Tieren handelte es sich um drei Kühe, wobei die zwei Kühe der Gruppe F eine milde Form des Böartigen Katarrhalfiebers aufwiesen.

6.1.2.1. Zusammenfassende Betrachtung des Krankheitsverlaufs

Gruppen C und D: BKF-Tiere mit IL-2-Behandlung

Bei 7 Tieren der Gruppe C (53.8 %) und bei allen 6 Tieren der Gruppe D (100 %) kam es zwischen dem 5. und 15. Tag nach Behandlungsbeginn zu einer weiteren Verschlechterung des Allgemeinzustands. Die Tiere zeigten immer stärkere Symptome der Krankheit sowie zunehmende Inappetenz und Apathie und wurden deshalb euthanasiert. Von den Kühen der Gruppe C wurden 6 Tiere (46.2 %) zwischen dem 7. und dem 17. Tag nach Behandlungsbeginn gesund entlassen. Die rektale Temperatur sank bei allen 6 Kühen innerhalb von 10 Tagen in den Normalbereich. Alle Kühe nahmen ab dem dritten Tag wieder Futter auf. Die Erosionen heilten langsam ab. Zwei von diesen Kühen hatten nie Korneatrübung gezeigt, 2 Tiere zeigten eine Heilung der Augenveränderungen 3 bzw. 6 Tage nach Behandlungsbeginn und 2 Kühe wurden ohne eine komplette Genesung der Symptome entlassen und durch den Besitzer bis zur Heilung weiterbehandelt.

Gruppen E und F: BKF-Tiere ohne IL-2-Behandlung

Bei 2 Tieren der Gruppe E (66.7 %) und 19 Tieren der Gruppe F (90.5 %) kam es zwischen dem 1. und 24. Tag nach Behandlungsbeginn zu einer weiteren Verschlechterung des Allgemeinzustands. Die Tiere zeigten immer stärkere BKF-Symptome sowie zunehmende Inappetenz und Apathie und wurden deshalb euthanasiert. Von den Kühen der Gruppen E wurde ein Tier am 16. Tag nach Be-

handlungsbeginn gesund entlassen. Die rektale Temperatur sank am 9. Tag in den Normalbereich. Die Kuh nahm ab dem zwölften Tag wieder Futter auf. Die Erosionen heilten langsam ab. Die Kuh wurde ohne komplette Abheilung der Symptome entlassen und durch den Besitzer bis zur Heilung weiterbehandelt.

6.1.2.2. Vergleich der klinischen Befunde zwischen den überlebenden und nicht überlebenden Tieren mit BKF

Allgemeinbefinden (Tab. 4)

Bei den 6 überlebenden und den 16 nicht überlebenden Tieren wurde während der Untersuchungszeit eine relativ konstante Anzahl Tiere beobachtet, die einen schlechten Allgemeinzustand zeigten. Eine Verbesserung bzw. eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes konnte innerhalb der 6-tägigen Untersuchungsperiode bei beiden Gruppen nicht festgestellt werden. Nach dem Tag 6 wurde bei den überlebenden Tieren eine langsame Besserung des Allgemeinzustandes beobachtet. Der Unterschied des Allgemeinzustandes (schlechter Allgemeinzustand bei den nicht überlebenden Tieren) zwischen den Gruppen war zwischen den Tagen 4 und 6 signifikant (Chi^2 -Test, $P < 0.01$).

Temperatur, Herz- und Atemfrequenz (Tab. 5)

Die nicht überlebenden Tiere wiesen eine signifikant höhere Temperaturverlaufskurve als die überlebenden auf. Die Herzfrequenz und die Atemfrequenz der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant.

Verdauungsapparat (Tab. 4)

Die überlebenden Tiere zeigten an den Tagen 1, 3, 5 und 6 eine signifikant bessere Fresslust als die nicht überlebenden Tiere. Die Pansenmotorik war an den Tagen 3 bis 6 bei den überlebenden Tieren stärker und intensiver als bei den nicht überlebenden Tieren. Das Gleiche gilt für die Stärke und Intensität der Darmmotorik.

BKF-Symptome (Tab. 4)

Bei den nicht überlebenden Tieren wurde häufiger eitriger Nasenausfluss als bei

den überlebenden Tieren beobachtet. An den Tagen 3, 4 und 6 war der Unterschied signifikant (Chi^2 -Test, $P < 0.05$). Bei den überlebenden Tieren nahm der Speichelfluss innerhalb der sechs Untersuchungstage ab und bei den nicht überlebenden Tieren nahm er zu. Signifikant war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen am Tag 6 (Chi^2 -Test, $P < 0.05$). In Bezug auf das Vorkommen von Tränenfluss unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant. Die beidseitige Korneatrübung nahm innerhalb der Untersuchungszeit bei den überlebenden Tieren ab und bei den nicht überlebenden Tieren stark zu. Ein signifikanter Unterschied war zwischen den Gruppen an den Tagen 4 und 5 (Chi^2 -Test, $P < 0.05$) und am Tag 6 ($P < 0.01$) zu sehen. Das Vorhandensein von Erosionen an Flotzmaul und Gingiva wurde bei beiden Gruppen beobachtet. Bei den überlebenden Tieren nahm der Anteil betroffener Tiere mit der Zeit ab, bei den nicht überlebenden Tieren nahm er gegen Ende der Beobachtungsperiode zu. Signifikante Unterschiede wurden am Tag 6 (Chi^2 -Test, $P < 0.05$) nachgewiesen. Neurologische Symptome wie Nystagmus, Tremor, Ataxie und Hypermetrie wurden bei beiden Gruppen beobachtet. Die nicht überlebenden Tiere zeigten gegen Ende der Untersuchung eine deutliche Zunahme. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nicht nachgewiesen.

Tab. 4: Verlauf der klinischen Parameter bei 6 überlebenden und 16 nicht überlebenden Tieren an den Tagen 1 bis 6

Parameter	Gruppe	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Unterschiede
Reduzierter Allgemeinzustand	Überlebende	5 (83.3 %)	5 (83.3 %)	6 (100 %)	6 (100 %)	5 (83.3 %)	5 (83.3 %)	Tage 4-6**
	Nicht Überlebende	16 (100 %)	14 (87.5 %)	16 (100 %)	16 (100 %)	15 (93.8 %)	16 (100 %)	
Aufgehobene Fresslust	Überlebende	2 (33.3 %)	1 (16.7 %)	0	0	0	0	Tage 1+3* Tage 5-6**
	Nicht Überlebende	14 (87.5 %)	10 (62.5 %)	8 (50 %)	9 (56.3 %)	11 (68.8 %)	13 (81.3 %)	
Aufgehobene Pansenmotorik	Überlebende	0	0	0	0	0	0	Tage 3+6* Tage 4-5**
	Nicht Überlebende	8 (50 %)	6 (37.5 %)	8 (50 %)	11 (68.8 %)	14 (87.5 %)	12 (75 %)	
Reduzierte Darmmotorik	Überlebende	1 (16.7 %)	1 (16.7 %)	1 (16.7 %)	0	0	0	Tag 3* Tage 4-6**
	Nicht Überlebende	6 (37.5 %)	10 (62.5 %)	11 (68.8 %)	11 (68.8 %)	13 (81.3 %)	13 (81.3 %)	
Eitriger Nasenausfluss	Überlebende	2 (33.3 %)	1 (16.7 %)	0	1 (16.7 %)	1 (16.7 %)	0	Tage 3-4+6*
	Nicht Überlebende	7 (43.8 %)	7 (43.8 %)	8 (50 %)	8 (50 %)	8 (50 %)	11 (68.8 %)	

* Differenz $P < 0.05$, ** Differenz $P < 0.01$ (Chi²-Test)

Fortsetzung Tab. 4

Parameter	Gruppe	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Unterschiede
Speichel- fluss	Überle- bende	5 (83.3 %)	5 (83.3 %)	2 (33.3 %)	3 (50 %)	1 (16.7 %)	0	Tag 6*
	Nicht Überle- bende	8 (50 %)	10 (62.5 %)	10 (62.5 %)	10 (62.5 %)	10 (62.5 %)	10 (62.5 %)	
Augenaus- fluss	Überle- bende	4 (66.7 %)	3 (50 %)	2 (33.3 %)	2 (33.3 %)	2 (33.3 %)	1 (16.7 %)	
	Nicht Überle- bende	9 (56.3 %)	11 (68.8 %)	11 (68.8 %)	11 (68.8 %)	12 (75 %)	11 (68.8 %)	
Beidseitige Korneatrü- bung	Überle- bende	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	4 (66.7 %)	3 (50 %)	3 (50 %)	2 (33.3 %)	Tage 4-5* Tag 6**
	Nicht Überle- bende	10 (62.5 %)	11 (68.8 %)	11 (68.8 %)	15 (93.8 %)	15 (93.8 %)	15 (93.8 %)	
Erosionen an Flotz- maul/Gin- giva	Überle- bende	4 (66.7 %)	5 (83.3 %)	2 (33.3 %)	2 (33.3 %)	1 (16.7 %)	0	Tag 6*
	Nicht Überle- bende	9 (56.3 %)	10 (62.5 %)	10 (62.5 %)	11 (68.8 %)	10 (62.5 %)	11 (68.8 %)	
Neurologi- sche Symp- tome	Überle- bende	1 (16.7 %)	1 (16.7 %)	1 (16.7 %)	1 (16.7 %)	1 (16.7 %)	2 (33.3 %)	
	Nicht Überle- bende	1 (6.3 %)	1 (6.3 %)	2 (12.5 %)	3 (18.8 %)	5 (31.3 %)	10 (62.5 %)	

* Differenz $P < 0.05$, ** Differenz $P < 0.01$ (Chi²-Test)

Tab. 5: Verlauf von rektaler Temperatur, Herz- und Atemfrequenz bei 6 überlebenden (Ü) und 16 nicht überlebenden (NÜ) Tieren an den Tagen 1 bis 6 (GLM, Mittelwerte \pm Standardabweichungen; Schwankungsbreiten in Klammern)

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	U
RT	Ü (n = 6)	38.9 \pm 0.43 (38.4 - 39.5)	38.6 \pm 0.31 (38.2 - 39.1)	38.8 \pm 0.56 (38.4 - 39.9)	38.9 \pm 0.18 (38.7 - 39.2)	39.0 \pm 0.38 (38.6 - 39.7)	39.1 \pm 0.33 (38.7 - 39.6)	P < 0.01
	NÜ (n = 16)	39.5 \pm 0.89 (37.6 - 40.7)	39.1 \pm 0.76 (38.2 - 40.9)	39.5 \pm 0.89 (38.4 - 41.2)	39.5 \pm 0.86 (38.2 - 41.2)	39.5 \pm 0.85 (38.3 - 41.0)	39.3 \pm 0.94 (37.2 - 40.4)	
HF	Ü (n = 6)	79.3 \pm 12.75 (68.0 - 100.0)	79.3 \pm 12.75 (64.0 - 92.0)	81.3 \pm 11.50 (68.0 - 100.0)	80.0 \pm 5.06 (72.0 - 84.0)	81.3 \pm 6.02 (72.0 - 88.0)	84.0 \pm 2.53 (80.0 - 88.0)	
	NÜ (n = 16)	79.3 \pm 10.55 (68.0 - 100.0)	80.8 \pm 11.61 (60.0 - 104.0)	78.3 \pm 12.30 (56.0 - 100.0)	80.5 \pm 13.54 (56.0 - 108.0)	78.8 \pm 14.85 (54.0 - 104.0)	84.3 \pm 18.65 (52.0 - 100.0)	
AF	Ü (n = 6)	26.0 \pm 6.57 (20.0 - 36.0)	30.0 \pm 12.84 (24.0 - 56.0)	29.3 \pm 7.87 (24.0 - 44.0)	30.0 \pm 8.29 (20.0 - 44.0)	26.7 \pm 4.84 (20.0 - 32.0)	26.0 \pm 4.20 (20.0 - 32.0)	
	NÜ (n = 16)	26.5 \pm 6.35 (20.0 - 44.0)	28.0 \pm 7.00 (16.0 - 40.0)	30.3 \pm 7.86 (16.0 - 44.0)	26.5 \pm 6.35 (20.0 - 40.0)	26.7 \pm 7.20 (20.0 - 40.0)	30.8 \pm 8.06 (20.0 - 44.0)	

*: Differenz P < 0.05, **: Differenz P < 0.01

P Parameter, G Gruppe, RT Rektale Temperatur (°C), HF Herzfrequenz (Schläge/Min.), AF Atemfrequenz (Atemzüge/Min.),

U Unterschiede

6.2. Hämatologische Befunde

Die Befunde der hämatologischen Untersuchung sind für alle Gruppen in der Tab. 6 dargestellt.

Gruppen A und B: Gesunde Kühe

Befunde am Tag 1 (Tab. 6)

Bei der Einlieferung war der Hämatokrit der gesunden Kühe in 9 Fällen normal (30 – 35 %) und in einem Fall erniedrigt (< 29 %). Die Gesamtleukozytenzahl war bei einem Tier erniedrigt (< $4.0 \times 10^3/\mu\text{l}$) und bei einem Tier erhöht (> $8.8 \times 10^3/\mu\text{l}$). Vier Tiere wiesen eine Lymphopenie (< $2.19 \times 10^3/\mu\text{l}$) auf. Eine Monozytose (> $0.17 \times 10^3/\mu\text{l}$) wurde bei 6 Tieren gesehen. Die segmentkernigen, stabkernigen, eosinophilen und basophilen Granulozyten lagen im Normalbereich.

Befunde an den Tagen 2 bis 6 (Tab. 6)

Bei den gesunden Kontrolltieren kam es im Verlauf der Untersuchung nur zu geringgradigen, nicht relevanten Schwankungen der untersuchten Parameter. Nur die Lymphozytenzahl zeigte bei der Gruppe A einen signifikanten Anstieg (GLM, $P < 0.05$).

Gruppen C, D, E und F: BKF-Tiere

Befunde am Tag 1 (Tab. 6)

Bei der Einlieferung war der Hämatokrit der an BKF erkrankten Kühe in 13 Fällen normal (30 – 35 %), in 7 Fällen erhöht (> 35 %) und in zwei Fällen erniedrigt (< 30 %). Die Gesamtleukozytenzahl war am Tag 1 bei 8 Tieren normal ($4.0 - 10.0 \times 10^3/\mu\text{l}$), bei 10 Tieren erniedrigt (< $4.0 \times 10^3/\mu\text{l}$) und bei 4 Tieren erhöht (> $10.0 \times 10^3/\mu\text{l}$). Bei 12 Tieren wurden am Tag 1 stabkernige Granulozyten gesehen. Diese Befunde waren bei 6 Tieren mit einer normalen Gesamtleukozytenzahl verbunden, was für eine regenerative Linksverschiebung sprach, und bei 6 Tieren mit einer Leukopenie, was gleichbedeutend mit einer degenerativen Leukopenie war. 13 Tiere wiesen eine Lymphopenie auf (< $2.19 \times 10^3/\mu\text{l}$). Eine Monozytose (> $0.17 \times$

$10^3/\mu\text{l}$) wurde bei 9 Tieren gesehen. Die segmentkernigen, stabkernigen, eosinophilen und basophilen Granulozyten lagen im Normalbereich.

Befunde an den Tagen 2 bis 6 (Tab. 6)

Im Verlauf der Behandlung sank der durchschnittliche Hämatokrit bei den Kühen der Gruppe C signifikant ab ($P < 0.01$). Die Gruppe D zeigte innerhalb der Untersuchungszeit tiefere Hämatokritwerte als die Gruppe C ($P < 0.01$). Die Leukozyten waren bei der Gruppe D und bei den BKF-Kontrolltieren (Gruppen E und F) niedriger als bei der Gruppe C ($P < 0.01$). Die eosinophilen Granulozyten waren während der Untersuchungszeit bei der Gruppe C höher als bei den Gruppen E und F und als bei der Gruppe D ($P < 0.05$). Die Gruppe C zeigte auch im Verlauf der Tage einen signifikanten Anstieg der eosinophilen Granulozyten ($P < 0.01$). Die Gruppe D zeigte zusätzlich tiefere Lymphozytenzahlen als die BKF-Kontrollgruppen E und F ($P < 0.05$). Im Verlauf der Behandlung normalisierte sich die Linksverschiebung bei einem Tier mit initialer Lymphopenie und bei 3 Tieren mit initial normaler Gesamtleukozytenzahl. Fünf Tiere wiesen über die ganze Untersuchungszeit eine degenerative Linksverschiebung auf. Sechs Tiere mit initial normaler Leukozytenzahl entwickelten eine regenerative ($n = 3$) bzw. eine degenerative Linksverschiebung ($n = 3$).

Tab. 6: Verlauf der hämatologischen Parameter bei den Gruppen A bis F an den Tagen 1 bis 6 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen; Schwankungsbreiten in Klammern)

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG	UT
Hämatokrit (%)	A	28.6 \pm 3.90 (24.0 - 33.0)	28.6 \pm 4.34 (24.0 - 33.0)	27.6 \pm 3.36 (24.0 - 31.0)	27.8 \pm 3.27 (23.0 - 31.0)	29.8 \pm 4.32 (24.0 - 35.0)	28.2 \pm 3.77 (24.0 - 32.0)	C** B:D* C:D**	C:E+F** C:D**
	B	27.0 \pm 1.58 (25.0 - 29.0)	26.2 \pm 1.10 (25.0 - 28.0)	25.4 \pm 1.95 (23.0 - 28.0)	25.6 \pm 1.52 (24.0 - 27.0)	24.8 \pm 2.59 (21.0 - 28.0)	24.8 \pm 1.48 (23.0 - 27.0)		
	C	34.3 \pm 7.13 (24.0 - 47.0)	30.6 \pm 5.15 (23.0 - 41.0)	30.7 \pm 5.50 (26.0 - 46.0)	31.6 \pm 4.54 (27.0 - 43.0)	30.2 \pm 7.35 (24.0 - 52.0)	29.7 \pm 4.40 (24.0 - 40.0)		
	D	29.3 \pm 4.32 (23.0 - 35.0)	27.5 \pm 3.78 (23.0 - 33.0)	26.2 \pm 3.19 (21.0 - 30.0)	26.7 \pm 2.94 (22.0 - 30.0)	26.0 \pm 3.16 (21.0 - 29.0)	28.4 \pm 4.16 (24.0 - 33.0)		
	E+F	31.7 \pm 1.53 (30.0 - 33.0)	29.0 \pm 1.41 (28.0 - 30.0)	28.7 \pm 3.06 (26.0 - 32.0)	27.7 \pm 3.21 (24.0 - 30.0)	28.0 \pm 4.58 (23.0 - 32.0)	27.5 \pm 4.95 (24.0 - 31.0)		
Erythrozyten (10 ⁶ /μl)	A	5.7 \pm 0.50 (5.18 - 6.4)	5.7 \pm 0.62 (5.0 - 6.6)	5.6 \pm 0.41 (5.2 - 6.2)	5.6 \pm 0.54 (4.9 - 6.4)	5.8 \pm 0.63 (4.8 - 6.4)	5.6 \pm 0.67 (5.1 - 6.8)	C:E+F** C:D**	C:E+F** C:D**
	B	6.0 \pm 0.48 (5.4 - 6.7)	5.9 \pm 0.40 (5.3 - 6.2)	5.7 \pm 0.53 (4.8 - 6.3)	5.7 \pm 0.12 (5.5 - 5.8)	5.5 \pm 0.46 (4.8 - 5.9)	5.5 \pm 0.34 (5.0 - 5.9)		
	C	7.3 \pm 1.58 (5.3 - 9.7)	6.4 \pm 1.00 (5.3 - 8.2)	6.4 \pm 1.16 (5.1 - 9.5)	6.5 \pm 1.11 (5.2 - 9.0)	6.3 \pm 1.49 (4.9 - 10.5)	6.3 \pm 1.10 (5.1 - 8.8)		
	D	6.1 \pm 0.74 (5.4 - 7.5)	5.7 \pm 0.76 (5.0 - 7.0)	5.3 \pm 0.61 (4.8 - 6.4)	5.5 \pm 0.46 (5.0 - 6.0)	5.2 \pm 0.47 (4.9 - 6.1)	5.7 \pm 0.75 (4.8 - 6.8)		
	E+F	6.0 \pm 0.80 (5.6 - 7.0)	5.8 \pm 0.78 (5.2 - 6.4)	5.5 \pm 1.11 (4.6 - 6.7)	5.3 \pm 1.18 (4.2 - 6.6)	5.5 \pm 1.22 (4.1 - 6.5)	5.5 \pm 1.83 (4.2 - 6.8)		

* Differenz $P < 0.05$, ** Differenz $P < 0.01$

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen, UT Unterschiede zwischen den Tagen

Fortsetzung Tab. 6

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG	UT
Leukozyten (10 ³ /μl)	A	7.6 ± 1.64 (5.1 - 9.4)	7.9 ± 2.13 (5.0 - 10.7)	7.2 ± 2.18 (4.0 - 9.2)	7.2 ± 8.87 (3.8 - 11.3)	7.8 ± 2.34 (4.3 - 9.8)	7.1 ± 2.74 (4.7 - 11.3)	C:E+F** A:C** B:D** C:D**	C:E+F* D:E+F**
	B	6.8 ± 1.88 (3.7 - 8.7)	5.6 ± 1.42 (3.7 - 7.3)	5.5 ± 1.87 (3.9 - 8.4)	6.4 ± 1.66 (4.7 - 9.0)	7.0 ± 2.50 (3.8 - 10.2)	6.4 ± 2.36 (2.9 - 8.3)		
	C	6.2 ± 3.12 (1.6 - 11.5)	6.3 ± 3.78 (1.6 - 13.6)	5.5 ± 3.00 (1.8 - 12.4)	5.9 ± 2.92 (1.9 - 10.4)	6.3 ± 2.61 (2.5 - 10.3)	6.8 ± 3.18 (2.3 - 11.0)		
	D	4.8 ± 2.74 (1.8 - 8.9)	3.9 ± 1.78 (2.2 - 7.0)	3.2 ± 1.00 (1.9 - 4.3)	3.3 ± 0.89 (2.2 - 4.8)	4.3 ± 1.75 (2.4 - 6.9)	4.6 ± 2.14 (1.9 - 7.4)		
	E+F	5.1 ± 2.65 (1.7 - 10.6)	3.7 ± 1.86 (1.4 - 7.6)	3.4 ± 1.24 (1.9 - 5.9)	3.6 ± 1.62 (1.7 - 6.4)	5.1 ± 2.29 (2.8 - 8.9)	5.4 ± 1.74 (3.1 - 7.0)		
Segmentkernige Granulozyten (10 ³ /μl)	A	4 ± 1.90 (2.2 - 6.2)	4.1 ± 2.06 (2.0 - 7.2)	3.5 ± 2.23 (1.1 - 7.0)	3.4 ± 2.56 (1.3 - 7.7)	3.5 ± 2.00 (1.0 - 5.8)	2.3 ± 0.87 (1.1 - 3.4)	C:E+F* A:C*	
	B	3.4 ± 1.06 (2.2 - 5.0)	2.2 ± 0.85 (1.2 - 3.3)	2.1 ± 1.27 (0.6 - 3.8)	2.6 ± 1.40 (1.4 - 4.2)	3.2 ± 2.44 (1.0 - 7.2)	2.3 ± 1.81 (0.7 - 5.3)		
	C	2.8 ± 1.93 (0.7 - 6.6)	2.4 ± 2.13 (0.8 - 7.3)	2.0 ± 1.59 (0.8 - 6.4)	2.4 ± 1.42 (0.2 - 5.0)	2.6 ± 1.64 (1.0 - 6.6)	3.4 ± 2.10 (0.7 - 6.9)		
	D	2.8 ± 2.13 (0.7 - 6.2)	1.7 ± 1.20 (0.7 - 3.8)	1.6 ± 0.96 (0.7 - 2.7)	1.3 ± 0.77 (0.9 - 2.8)	2.1 ± 1.68 (0.5 - 4.8)	2.5 ± 2.06 (0.5 - 5.6)		
	E+F	2.5 ± 1.89 (0 - 6.9)	1.3 ± 1.23 (0 - 4.9)	1.1 ± 0.61 (0.4 - 2.3)	1.6 ± 1.09 (0.6 - 3.9)	2.5 ± 1.35 (0.9 - 4.2)	2.3 ± 1.40 (1.2 - 4.3)		

* Differenz $P < 0.05$, ** Differenz $P < 0.01$

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen, UT Unterschiede zwischen den Tagen

Fortsetzung Tab. 6

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG	UT
Stabkernige Granulozyten (10 ³ /μl)	A	0 ± 0 (0 - 0)	0 ± 0 (0 - 0)	0 ± 0 (0 - 0)	0 ± 0 (0 - 0)	0 ± 0.04 (0 - 0.1)	0 ± 0 (0 - 0)	A:C* B:D**	
	B	0 ± 0 (0 - 0)	0 ± 0 (0 - 0)	0.01 ± 0.02 (0 - 0.1)	0 ± 0.01 (0 - 0.1)	0 ± 0 (0 - 0)	0 ± 0 (0 - 0)		
	C	0.2 ± 0.51 (0 - 1.7)	0.1 ± 0.15 (0 - 0.5)	0.04 ± 0.08 (0 - 0.3)	0.1 ± 0.16 (0 - 0.6)	0.2 ± 0.57 (0 - 2.1)	0.1 ± 0.35 (0 - 1.2)		
	D	0.1 ± 0.12 (0 - 0.3)	0.2 ± 0.19 (0 - 0.4)	0.1 ± 0.19 (0 - 0.5)	0.2 ± 0.32 (0 - 0.8)	0.1 ± 0.19 (0 - 0.4)	0.1 ± 0.22 (0 - 0.5)		
	E+F	0.2 ± 0.52 (0 - 2.5)	0.1 ± 0.21 (0 - 0.7)	0.1 ± 0.22 (0 - 0.7)	0.1 ± 0.10 (0 - 0.3)	0 ± 0.01 (0 - 0.1)	0 ± 0.04 (0 - 0.1)		
Eosinophile Granulozyten (10 ³ /μl)	A	0.8 ± 0.43 (0.2 - 1.3)	1.1 ± 0.68 (0.2 - 1.8)	1.0 ± 0.62 (0.1 - 1.7)	1.1 ± 0.68 (0.6 - 2.3)	1.3 ± 0.79 (0.4 - 2.6)	1.5 ± 0.96 (0.9 - 3.2)	C** C:E+F* A:C** D:E+F* B:D** C:D*	C:E+F** A:C** D:E+F** C:D**
	B	0.4 ± 0.06 (0.3 - 0.4)	0.4 ± 0.21 (0.2 - 0.8)	0.5 ± 0.25 (0.3 - 0.8)	0.6 ± 0.22 (0.3 - 0.9)	0.5 ± 0.28 (0.2 - 0.9)	0.5 ± 0.36 (0.2 - 1.1)		
	C	0.1 ± 0.22 (0 - 0.7)	0.3 ± 0.38 (0 - 1.2)	0.2 ± 0.35 (0 - 1.2)	0.3 ± 0.44 (0 - 1.6)	0.2 ± 0.36 (0 - 1.1)	0.3 ± 0.36 (0 - 1.0)		
	D	0.1 ± 0.07 (0 - 0.2)	0.1 ± 0.10 (0 - 0.3)	0.1 ± 0.07 (0 - 0.2)	0.1 ± 0.09 (0 - 0.2)	0.1 ± 0.08 (0 - 0.2)	0.1 ± 0.06 (0 - 0.1)		
	E+F	0.1 ± 0.09 (0 - 0.3)	0.1 ± 0.11 (0 - 0.4)	0.1 ± 0.14 (0 - 0.4)	0.1 ± 0.13 (0 - 0.3)	0.1 ± 0.12 (0 - 0.4)	0.2 ± 0.10 (0 - 0.3)		

* Differenz P < 0.05, ** Differenz P < 0.01

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen, UT Unterschiede zwischen den Tagen

Fortsetzung Tab. 6

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG	UT
Basophile Granulozyten (10 ³ /μl)	A	0.03 ± 0.03 (0 - 0.1)	0.1 ± 0.02 (0.03 - 0.1)	0.1 ± 0.07 (0 - 0.2)	0.1 ± 0.03 (0 - 0.1)	0.1 ± 0.06 (0 - 0.1)	0.1 ± 0.07 (0 - 0.2)	D:E+F** C:D*	D:E+F*
	B	0.1 ± 0.04 (0 - 0.1)	0.03 ± 0.04 (0 - 0.1)	0.01 ± 0.02 (0 - 0.1)	0.1 ± 0.08 (0 - 0.2)	0.1 ± 0.06 (0 - 0.2)	0.1 ± 0.03 (0 - 0.1)		
	C	0.02 ± 0.03 (0 - 0.1)	0.1 ± 0.21 (0 - 0.7)	0.1 ± 0.08 (0 - 0.3)	0.1 ± 0.08 (0 - 0.3)	0 ± 0.03 (0 - 0.1)	0.1 ± 0.05 (0 - 0.2)		
	D	0.01 ± 0.03 (0 - 0.1)	0.02 ± 0.03 (0 - 0.1)	0.01 ± 0.02 (0 - 0.1)	0 ± 0.01 (0 - 0.1)	0 ± 0.01 (0 - 0.1)	0 ± 0 (0 - 0)		
	E+F	0.03 ± 0.05 (0 - 0.2)	0.02 ± 0.04 (0 - 0.1)	0.03 ± 0.03 (0 - 0.1)	0 ± 0.02 (0 - 0.1)	0 ± 0.04 (0 - 0.1)	0.1 ± 0.06 (0 - 0.1)		
Monozyten (10 ³ /μl)	A	0.2 ± 0.15 (0.04 - 0.4)	0.4 ± 0.20 (0.2 - 0.6)	0.2 ± 0.25 (0.02 - 0.6)	0.2 ± 0.12 (0.1 - 0.4)	0.3 ± 0.14 (0.1 - 0.5)	0.2 ± 0.17 (0.1 - 0.5)	B:D** C:D*	C:E+F* D:E+F**
	B	0.2 ± 0.17 (0.1 - 0.5)	0.3 ± 0.14 (0.1 - 0.5)	0.3 ± 0.25 (0.1 - 0.7)	0.3 ± 0.14 (0.1 - 0.4)	0.2 ± 0.13 (0 - 0.4)	0.3 ± 0.14 (0.1 - 0.5)		
	C	0.3 ± 0.39 (0.02 - 1.3)	0.2 ± 0.16 (0.03 - 0.5)	0 ± 0.27 (0.01 - 0.9)	0.3 ± 0.32 (0 - 0.9)	0.3 ± 0.23 (0 - 0.7)	0.2 ± 0.27 (0 - 1.0)		
	D	0.2 ± 0.15 (0.02 - 0.4)	0.1 ± 0.13 (0.02 - 0.4)	0.1 ± 0.09 (0.01 - 0.3)	0.2 ± 0.10 (0.1 - 0.4)	0.2 ± 0.14 (0 - 0.3)	0.2 ± 0.12 (0 - 0.3)		
	E+F	0.2 ± 0.17 (0 - 0.7)	0.1 ± 0.13 (0.02 - 0.4)	0.2 ± 0.15 (0.1 - 0.5)	0.2 ± 0.13 (0.1 - 0.4)	0.2 ± 0.22 (0 - 0.6)	0.2 ± 0.25 (0 - 0.6)		

* Differenz P < 0.05, ** Differenz P < 0.01

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen, UT Unterschiede zwischen den Tagen

Fortsetzung Tab. 6

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG	UT
Lymphozyten ($10^3/\mu\text{l}$)	A	2.5 \pm 1.12 (1.2 - 4.0)	2.2 \pm 0.91 (1.3 - 3.6)	2.4 \pm 0.82 (1.8 - 3.8)	2.5 \pm 0.95 (1.4 - 3.9)	2.5 \pm 0.84 (1.7 - 3.6)	2.9 \pm 1.18 (1.9 - 4.7)	A* C:E+F* D:E+F* B:D** C:D**	C:E+F** D:E+F**
	B	2.7 \pm 1.35 (1.1 - 4.3)	2.7 \pm 0.73 (2.1 - 3.7)	2.6 \pm 1.00 (1.5 - 4.1)	2.9 \pm 0.73 (1.7 - 3.5)	3.0 \pm 1.26 (2.1 - 5.2)	3.2 \pm 1.84 (1.7 - 6.1)		
	C	2.7 \pm 1.56 (0.4 - 4.9)	3.2 \pm 1.76 (0.4 - 5.7)	2.9 \pm 1.67 (0.7 - 6.0)	2.8 \pm 1.45 (0.5 - 5.4)	3.0 \pm 1.61 (0.4 - 6.4)	2.7 \pm 1.33 (0.6 - 5.3)		
	D	1.6 \pm 0.57 (0.9 - 2.4)	1.8 \pm 0.67 (1.0 - 2.6)	1.5 \pm 0.57 (0.8 - 2.3)	1.7 \pm 0.59 (1.0 - 2.5)	1.9 \pm 0.74 (1.1 - 2.8)	1.8 \pm 0.89 (0.9 - 3.2)		
	E+F	2.2 \pm 1.54 (0.2 - 7.4)	1.9 \pm 1.06 (0.3 - 3.7)	1.9 \pm 0.61 (0.7 - 2.6)	2.0 \pm 1.06 (0.7 - 3.3)	2.3 \pm 1.33 (0.6 - 4.1)	2.6 \pm 0.97 (1.4 - 3.4)		

* Differenz $P < 0.05$, ** Differenz $P < 0.01$

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen, UT Unterschiede zwischen den Tagen

6.2.2.1. Vergleich der hämatologischen Blutbefunde zwischen den überlebenden und nicht überlebenden Tieren mit BKF

Die Gesamtleukozytenzahl und die Anzahl der Lymphozyten, Monozyten, basophilen und eosinophilen Granulozyten waren bei den 6 überlebenden Kühen signifikant höher als bei den 16 nicht überlebenden Kühen ($P < 0.01$) (Tab. 7). Dazu stiegen die eosinophilen Granulozyten bei den überlebenden Tieren während der Untersuchungszeit signifikant an (GLM, $P < 0.01$).

Tab. 7: Verlauf der hämatologischen Parameter bei den 6 überlebenden (Ü) und den 16 nicht überlebenden Tieren (NÜ) an den Tagen 1 bis 6 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen; Schwankungsbreiten in Klammern)

Parameter	Gruppe	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG
Hämatokrit (%)	Ü	30.2 \pm 2.86 (27.0 - 35.0)	30.0 \pm 3.69 (27.0 - 37.0)	29.0 \pm 2.76 (26.0 - 32.0)	29.8 \pm 2.23 (27.0 - 33.0)	28.2 \pm 3.43 (25.0 - 34.0)	27.8 \pm 2.86 (25.0 - 31.0)	
	NÜ	33.5 \pm 6.95 (23.0 - 47.0)	29.1 \pm 5.02 (23.0 - 41.0)	29.1 \pm 5.64 (21.0 - 46.0)	29.3 \pm 5.06 (22.0 - 43.0)	29.1 \pm 7.2 (21.0 - 52.0)	29.7 \pm 4.68 (24.0 - 40.0)	
Leukozyten ($10^3/\mu\text{l}$)	Ü	7.6 \pm 2.29 (5.1 - 11.5)	7.9 \pm 3.11 (4.6 - 13.6)	7.1 \pm 2.71 (4.2 - 12.4)	7.4 \pm 2.27 (4.7 - 10.4)	8.5 \pm 1.80 (5.1 - 10.3)	7.4 \pm 2.59 (4.5 - 11.0)	P < 0.01
	NÜ	4.8 \pm 2.64 (1.6 - 10.6)	3.6 \pm 1.81 (1.4 - 7.6)	3.3 \pm 1.21 (1.8 - 5.9)	3.4 \pm 1.23 (1.7 - 6.4)	4.4 \pm 1.46 (2.4 - 6.9)	5.1 \pm 2.65 (1.9 - 9.7)	
Segment-kernige Granulo-zyten ($10^3/\mu\text{l}$)	Ü	3.4 \pm 1.65 (1.9 - 6.6)	3.2 \pm 2.17 (1.2 - 7.3)	2.7 \pm 1.83 (1.4 - 6.4)	2.7 \pm 1.56 (0.9 - 5.0)	3.6 \pm 1.79 (1.0 - 6.6)	3.2 \pm 2.08 (1.2 - 6.9)	P < 0.01
	NÜ	2.4 \pm 1.93 (0 - 6.9)	1.3 \pm 1.12 (0 - 4.9)	1.2 \pm 0.65 (0.4 - 2.7)	1.5 \pm 0.89 (0.2 - 3.9)	2.0 \pm 1.15 (0.5 - 4.8)	2.8 \pm 1.95 (0.5 - 6.4)	
Stabkernige Granulo-zyten ($10^3/\mu\text{l}$)	Ü	0.2 \pm 0.56 (0 - 1.7)	0 \pm 0 (0 - 0)	0 \pm 0.02 (0 - 0.1)	0 \pm 0.02 (0 - 0.1)	0 \pm 0 (0 - 0)	0 \pm 0 (0 - 0)	P < 0.05
	NÜ	0.2 \pm 0.46 (0 - 2.5)	0.2 \pm 0.20 (0 - 0.7)	0.1 \pm 0.18 (0 - 0.7)	0.1 \pm 0.23 (0 - 0.8)	0.2 \pm 0.50 (0 - 2.1)	0.2 \pm 0.34 (0 - 1.2)	

* Differenz P < 0.05, ** Differenz P < 0.01

UG Unterschiede zwischen den Gruppen

Fortsetzung Tab. 7

Parameter	Gruppe	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG
Eosinophile Granulozyten (10 ³ /μl)	Ü	0.1 ± 0.23 (0 - 0.7)	0.4 ± 0.41 (0.1 - 1.2)	0.3 ± 0.42 (0 - 1.2)	0.5 ± 0.47 (0.1 - 1.6)	0.5 ± 0.39 (0.1 - 1.1)	0.4 ± 0.35 (0.1 - 0.9)	P < 0.01
	NÜ	0.1 ± 0.08 (0 - 0.3)	0.1 ± 0.11 (0 - 0.4)	0.1 ± 0.11 (0 - 0.4)	0.1 ± 0.09 (0 - 0.3)	0.1 ± 0.09 (0 - 0.4)	0 ± 0.05 (0 - 0.1)	
Basophile Granulozyten (10 ³ /μl)	Ü	0 ± 0.03 (0 - 0.1)	0.1 ± 0.24 (0 - 0.7)	0.1 ± 0.08 (0 - 0.3)	0.1 ± 0.09 (0 - 0.3)	0 ± 0.04 (0 - 0.1)	0.1 ± 0.06 (0 - 0.2)	P < 0.01
	NÜ	0 ± 0.05 (0 - 0.2)	0 ± 0.03 (0 - 0.1)	0 ± 0.03 (0 - 0.1)	0 ± 0.02 (0 - 0.1)	0 ± 0.03 (0 - 0.1)	0 ± 0.03 (0 - 0.1)	
Monozyten (10 ³ /μl)	Ü	0.3 ± 0.39 (0 - 1.3)	0.3 ± 0.15 (0.1 - 0.5)	0.4 ± 0.29 (0.1 - 0.9)	0.5 ± 0.26 (0.2 - 0.9)	0.4 ± 0.23 (0.1 - 0.7)	0.2 ± 0.23 (0 - 0.6)	P < 0.01
	NÜ	0.2 ± 0.18 (0 - 0.7)	0.1 ± 0.12 (0 - 0.4)	0.2 ± 0.14 (0 - 0.5)	0.1 ± 0.09 (0 - 0.4)	0.1 ± 0.12 (0 - 0.5)	0.2 ± 0.24 (0 - 0.9)	
Lymphozyten (10 ³ /μl)	Ü	3.5 ± 0.83 (2.5 - 4.9)	4.0 ± 0.92 (2.9 - 5.7)	3.6 ± 1.51 (1.7 - 6.0)	3.7 ± 0.83 (3.1 - 5.4)	4.0 ± 1.32 (2.2 - 6.4)	3.5 ± 0.92 (2.4 - 5.3)	P < 0.01
	NÜ	1.9 ± 1.39 (0.2 - 7.5)	1.8 ± 1.12 (0.3 - 4.7)	1.8 ± 0.84 (0.7 - 4.2)	1.7 ± 0.82 (0.5 - 3.5)	2.0 ± 1.07 (0.4 - 4.6)	1.9 ± 0.90 (0.6 - 3.2)	

* Differenz P < 0.05, ** Differenz P < 0.01

UG Unterschiede zwischen den Gruppen

6.3. Blutchemische Befunde

Gruppen A und B: Gesunde Kühe

Befunde am Tag 1 (Tab. 8)

Bei den gesunden Tieren lagen die meisten Werte im Normalbereich, und die veränderten Werte wichen nur minimal von den Normalbereichen ab. Das Bilirubin war bei acht Tieren erniedrigt ($< 1.5 \mu\text{mol/l}$) und bei zwei Tieren normal. Die Aktivitäten der Enzyme CK und SDH waren bei 5 Tieren erhöht ($> 169 \text{ U/l}$ bzw. $> 7.4 \text{ U/l}$). Alle Elektrolyte waren im Normalbereich. Das Gesamtprotein und das Fibrinogen waren bei 3 bzw. 5 Tieren erhöht (> 80 bzw. $> 5.0 \text{ g/l}$).

Befunde an den Tagen 2 bis 6 (Tab. 8)

Die Mehrzahl der Parameter war auch an den Tagen 2 bis 6 im Normalbereich, und die veränderten Parameter wichen wie am Tag 1 nur minimal von dem Normalbereich ab. Das Bilirubin war über die ganze Untersuchungszeit leicht erniedrigt. Die Aktivität der SDH war über die ganze Untersuchungszeit erhöht. Alle Elektrolyte waren im Normalbereich.

Gruppen C, D, E und F: BKF-Tiere

Befunde am Tag 1 (Tab. 8)

Die ASAT und die SDH waren bei je 10 Tieren, die CK bei 11 Tieren und das Bilirubin bei 15 Tieren erhöht. Die Elektrolytkonzentrationen waren bei den meisten BKF-Tieren leicht- bis mittelgradig erniedrigt. 15 Tieren wiesen eine positive Basenabweichung mit einem Wert $> 3.0 \text{ mmol/l}$ auf. Das Gesamtprotein war bei 3 Tieren erniedrigt ($< 60 \text{ g/l}$). Das Fibrinogen war bei einem Tier mit 12 g/l erhöht.

Befunde an den Tagen 2 bis 6 (Tab. 8)

Das Bilirubin war während der Untersuchungszeit erhöht. Der Harnstoff, die ASAT und die GLDH waren bei den BKF-Tieren an den Tagen 2 bis 6 signifikant höher als bei den gesunden Kontrolltieren. Die γ -GT war bei den BKF-Tieren der Gruppen C und D stark erhöht. Signifikante Unterschiede wurden zwischen den

Gruppen D und B beobachtet. Die SDH war ebenfalls erhöht (Gruppen C und D). Das Gesamtprotein sank bei der Gruppe D signifikant ab. Die Basenabweichung lag bei den Gruppen C und D an den Tagen 1 bis 3 meist über 3 mmol/l und sie war signifikant höher als bei den Gruppen A und B sowie E und F.

Tab. 8: Verlauf der blutchemischen Parameter bei den Gruppen A bis F an den Tagen 1 bis 6 (Mittelwerte \pm Standardabweichungen; Schwankungsbreiten in Klammern)

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG	UT
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	A	1.1 \pm 0.37 (0.5 - 1.5)	1.0 \pm 0.65 (0.2 - 2.0)	1.1 \pm 0.63 (0.6 - 2.2)	0.8 \pm 0.25 (0.5 - 1.2)	1.3 \pm 1.00 (0.5 - 2.9)	1.6 \pm 1.09 (0.5 - 3.1)	A:C**	C:D*
	B	1.3 \pm 0.46 (0.7 - 2.0)	1.0 \pm 0.40 (0.6 - 1.5)	1.2 \pm 0.39 (0.7 - 1.8)	1.2 \pm 0.44 (0.7 - 1.9)	0.8 \pm 0.21 (0.6 - 1.1)	1.1 \pm 0.36 (0.5 - 1.5)		
	C	11.9 \pm 12.5 (0.6 - 40.0)	6.7 \pm 9.64 (0.7 - 30.4)	7.0 \pm 8.48 (0.3 - 23.8)	5.0 \pm 5.50 (0.4 - 17.0)	5.0 \pm 5.29 (0 - 17.1)	4.3 \pm 5.17 (0.2 - 17.6)		
	D	7.1 \pm 3.09 (3.3 - 12.1)	5.5 \pm 5.93 (1.2 - 17.1)	5.9 \pm 5.13 (1.6 - 15.9)	3.9 \pm 1.60 (2.0 - 5.8)	4.4 \pm 2.55 (1.6 - 8.3)	5.4 \pm 2.11 (2.4 - 8.3)		
	E+F	9.3 \pm 6.36 (4.8 - 13.8)	1.2 \pm 0 (1.2 - 1.2)	6.5 \pm 6.52 (2.6 - 10.4)	4.0 \pm 3.61 (1.4 - 6.5)	9.8 \pm 10.75 (2.2 - 17.4)	11.6 \pm 11.88 (3.2 - 20.0)		
Harnstoff (mmol/l)	A	2.8 \pm 0.97 (1.4 - 3.9)	2.8 \pm 0.76 (1.8 - 3.8)	2.3 \pm 0.54 (1.6 - 2.9)	3.1 \pm 0.96 (1.9 - 4.3)	2.5 \pm 0.63 (1.9 - 3.5)	1.7 \pm 0.90 (0.7 - 3.1)	A:C* D:E+F** B:D** C:D**	
	B	4.6 \pm 1.40 (3.0 - 6.7)	3.7 \pm 1.25 (2.3 - 5.5)	3.7 \pm 0.69 (2.9 - 4.3)	3.7 \pm 0.34 (3.3 - 4.1)	3.1 \pm 0.64 (2.5 - 4.0)	3.3 \pm 0.77 (2.1 - 3.9)		
	C	4.9 \pm 2.64 (1.8 - 11.1)	3.9 \pm 2.68 (1.4 - 10.7)	3.9 \pm 3.24 (1.1 - 11.6)	3.9 \pm 3.60 (1.3 - 14.6)	3.9 \pm 4.56 (0.6 - 18.1)	3.5 \pm 2.39 (0.9 - 9.1)		
	D	7.0 \pm 3.06 (4.6 - 12.8)	6.2 \pm 4.13 (3.5 - 14.0)	5.6 \pm 3.51 (2.3 - 12.0)	5.9 \pm 3.35 (2.7 - 11.8)	6.6 \pm 3.85 (3.0 - 12.6)	6.7 \pm 4.12 (3.7 - 13.7)		
	E+F	3.0 \pm 0.14 (2.9 - 3.1)	2.2 \pm 0 (2.2 - 2.2)	3.4 \pm 0.78 (2.8 - 3.9)	3.0 \pm 0.92 (2.3 - 3.6)	4.3 \pm 1.70 (3.1 - 5.5)	5.1 \pm 2.90 (3.0 - 7.1)		

* Differenz $P < 0.05$, ** Differenz $P < 0.01$

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen, UT Unterschiede zwischen den Tagen

Fortsetzung Tab. 8

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG	UT
19	GLDH (U/l)	A	9.4 ± 1.48 (8.3 - 10.4)	7.8 ± 1.20 (6.9 - 8.6)	10.2 ± 0 (10.2 - 10.2)	7.7 ± 2.55 (5.9 - 9.5)	9.4 ± 3.68 (6.8 - 12.0)	8.1 ± 1.13 (7.3 - 8.9)	A:C*
		B	15.4 ± 6.47 (9.3 - 24.4)	17.3 ± 1.84 (9.8 - 34.9)	17.6 ± 12.1 (8.5 - 35.3)	17.5 ± 10.40 (8.2 - 34.7)	29.6 ± 29.16 (9.2 - 63.0)	31.8 ± 33.58 (11.9 - 70.6)	
		C	11.3 ± 9.28 (4.9 - 29.1)	19.4 ± 12.70 (9.7 - 42.9)	14.6 ± 12.3 (3.3 - 37.8)	16.9 ± 16.00 (3.4 - 47.3)	22.6 ± 24.36 (3.5 - 76.0)	28.8 ± 43.40 (5.6 - 127.4)	
		D	11.2 ± 4.14 (7.5 - 16.6)	15.0 ± 8.19 (6.5 - 25.5)	19.7 ± 17.5 (7.1 - 53.0)	15.5 ± 10.70 (4.2 - 32.7)	12.0 ± 7.72 (4.8 - 23.5)	10.2 ± 6.34 (4.7 - 20.1)	
		E+F	NU	NU	7.3 ± 0 (7.3 - 7.3)	8.6 ± 0 (8.6 - 8.6)	12.1 ± 0 (12.1 - 12.1)	13.1 ± 0 (13.1 - 13.1)	
	ASAT (U/l)	A	66.2 ± 12.40 (48.0 - 79.0)	65.2 ± 12.60 (49.0 - 79.0)	62.0 ± 8.40 (50.0 - 71.0)	59.4 ± 7.50 (50.0 - 70.0)	59.4 ± 10.78 (48.0 - 75.0)	58.0 ± 13.66 (43.0 - 76.0)	A:C** D:E+F** B:D** C:D*
		B	90.2 ± 26.50 (63.0 - 134.0)	96.4 ± 42.10 (61.0 - 169.0)	95.0 ± 39.5 (57.0 - 162)	94.2 ± 35.50 (60.0 - 154.0)	87.8 ± 28.13 (56.0 - 133.0)	84.6 ± 28.32 (52.0 - 130.0)	
		C	237.0 ± 374.0 (66.0 - 1466)	244.4 ± 353.0 (63.0 - 1297)	216.0 ± 259.0 (59.0 - 1042)	192.5 ± 203.0 (59.0 - 845.0)	183.3 ± 181.59 (60.0 - 760.0)	219.0 ± 217.0 (60.0 - 785.0)	
		D	119.7 ± 40.00 (76.0 - 172.0)	123.0 ± 32.90 (89.0 - 177.0)	132.0 ± 33.40 (93.0 - 191)	135.8 ± 58.30 (72.0 - 243.0)	133 ± 41.36 (68.0 - 181.0)	145.2 ± 42.50 (93.0 - 194.0)	
		E+F	74.5 ± 4.95 (71.0 - 78.0)	67.0 ± 0 (67.0 - 67.0)	89.5 ± 31.80 (67.0 - 112)	88.0 ± 28.30 (68.0 - 108.0)	91.5 ± 33.23 (68.0 - 115.0)	96.5 ± 43.13 (66.0 - 127.0)	
									D:E+ F**

* Differenz P < 0.05, ** Differenz P < 0.01

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen, UT Unterschiede zwischen den Tagen, NU Nicht untersucht

Fortsetzung Tab. 8

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG	UT
29	γ-GT (U/l)	A	23.6 ± 5.13 (18.0 - 30.0)	22.0 ± 5.61 (15.0 - 28.0)	22.6 ± 6.43 (15.0 - 30.0)	22.4 ± 7.57 (14.0 - 31.0)	24.0 ± 6.82 (15.0 - 32.0)	23.4 ± 5.94 (16.0 - 30.0)	B:D**
		B	27.6 ± 5.68 (20.0 - 36.0)	27.4 ± 4.72 (20.0 - 33.0)	27.2 ± 4.76 (21.0 - 34.0)	27.0 ± 4.90 (20.0 - 33.0)	27.0 ± 4.47 (21.0 - 33.0)	27.6 ± 4.22 (23.0 - 34.0)	
		C	23.8 ± 19.40 (13.0 - 87.0)	25.6 ± 17.60 (14.0 - 76.0)	24.0 ± 17.20 (13.0 - 76.0)	24.5 ± 18.40 (12.0 - 75.0)	26.1 ± 22.49 (11.0 - 87.0)	28.8 ± 24.73 (11.0 - 91.0)	
		D	19.8 ± 4.36 (15.0 - 27.0)	20.2 ± 4.54 (16.0 - 28.0)	20.3 ± 6.50 (13.0 - 29.0)	20.8 ± 5.27 (15.0 - 28.0)	19.4 ± 7.06 (13.0 - 28.0)	20.6 ± 7.64 (13.0 - 30.0)	
		E+F	18.5 ± 0.71 (18.0 - 19.0)	18.0 ± 0 (18.0 - 18.0)	22.5 ± 2.12 (21.0 - 24.0)	24.5 ± 2.12 (23.0 - 26.0)	25.0 ± 1.41 (24.0 - 26.0)	26.5 ± 2.12 (25.0 - 28.0)	
	CK (U/l)	A	381.8 ± 597.0 (98.0 - 1450)	354.4 ± 319.0 (114.0 - 860.0)	226.0 ± 169.0 (92.0 - 499.0)	167.4 ± 88.00 (86.0 - 275.0)	134.6 ± 49.35 (84.0 - 190.0)	118.8 ± 16.71 (99.0 - 135)	D:E+ F**
		B	459.2 ± 481.0 (126.0 - 1310)	678.8 ± 850.0 (118.0 - 2172)	508.0 ± 539.0 (105.0 - 1409)	310.8 ± 245.0 (109.0 - 712.0)	183.8 ± 81.32 (95.0 - 307.0)	142.4 ± 32.05 (96.0 - 171)	
		C	1307 ± 2127 (77.0 - 7736)	1307 ± 1777 (143.0 - 5946)	549.0 ± 540.0 (112.0 - 1623)	391.2 ± 377.0 (111.0 - 1126)	341.8 ± 364.80 (86.0 - 1206)	1367.7 ± 2787.2 (80.0 - 9729)	
		D	408.7 ± 408.0 (131.0 - 1068)	479.3 ± 257.0 (145.0 - 840.0)	374.0 ± 174.0 (199.0 - 598.0)	320.3 ± 145.0 (140.0 - 563.0)	321.2 ± 199.54 (79.0 - 571.0)	1049.6 ± 1198.8 (212.0 - 3167)	
		E+F	113.0 ± 72.10 (62.0 - 164.0)	121.0 ± 0 (121.0 - 121.0)	151.0 ± 77.1 (96.0 - 205.0)	142.5 ± 47.40 (109.0 - 176.0)	1143.5 ± 1488.5 (91.0 - 2196)	193.5 ± 147.79 (89.0 - 298)	

* Differenz P < 0.05, ** Differenz P < 0.01

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen, UT Unterschiede zwischen den Tagen

Fortsetzung Tab. 8

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG	UT
SDH (U/l)	A	11.1 ± 0.42 (10.8 - 11.4)	9.9 ± 0.42 (9.6 - 10.2)	11.2 ± 0 (11.2 - 11.2)	12.1 ± 1.84 (10.8 - 13.4)	11.7 ± 0.71 (11.2 - 12.2)	7.7 ± 5.37 (3.9 - 11.5)	A:C** B:D**	A:C* B:D*
	B	18.3 ± 6.36 (11.7 - 27.0)	20.2 ± 7.57 (12.9 - 30.8)	19.9 ± 5.42 (11.8 - 23.1)	17.7 ± 3.98 (12.5 - 21.7)	19.5 ± 0.32 (19.1 - 19.7)	19.8 ± 3.10 (16.7 - 22.9)		
	C	13.2 ± 4.83 (8.3 - 22.8)	17.5 ± 3.56 (13.7 - 23.9)	15.3 ± 5.89 (5.4 - 23.6)	16.0 ± 4.78 (8.3 - 24.6)	17.5 ± 4.68 (9.8 - 25.5)	20.5 ± 8.44 (12.0 - 39.0)		
	D	12.9 ± 5.70 (7.0 - 19.6)	13.8 ± 6.00 (8.4 - 21.0)	15.1 ± 4.50 (8.3 - 21.4)	14.2 ± 6.44 (7.2 - 23.2)	14.2 ± 6.13 (9.4 - 21.3)	15.2 ± 5.75 (10.3 - 24.1)		
	E+F	NU	NU	13.0 ± 0 (13.0 - 13.0)	10.4 ± 0 (10.4 - 10.4)	10.0 ± 0 (10.0 - 10.0)	10.0 ± 0 (10.0 - 10.0)		
Natrium (mmol/l)	A	148.4 ± 2.51 (144.0 - 150.0)	151.6 ± 3.58 (146.0 - 156.0)	151.0 ± 1.95 (149.0 - 154.0)	152.4 ± 2.07 (151.0 - 156.0)	147.8 ± 1.48 (146.0 - 150.0)	145.8 ± 1.30 (144.0 - 147.0)	A:C**	
	B	150.4 ± 3.65 (146.0 - 156.0)	147.2 ± 1.10 (146.0 - 149.0)	147.0 ± 2.00 (145.0 - 150.0)	148.2 ± 1.79 (147.0 - 151.0)	148.0 ± 3.94 (142.0 - 151.0)	148.6 ± 3.65 (143.0 - 152.0)		
	C	143.2 ± 3.88 (137.0 - 148.0)	143.8 ± 2.93 (138.0 - 147.0)	145.0 ± 4.63 (138.0 - 153.0)	145.6 ± 2.87 (141.0 - 151.0)	146.2 ± 3.51 (141.0 - 151.0)	146.1 ± 3.73 (141.0 - 155.0)		
	D	143.8 ± 4.26 (136.0 - 148.0)	144.0 ± 4.29 (136.0 - 148.0)	144.0 ± 5.35 (135.0 - 149.0)	145.2 ± 5.04 (136.0 - 150.0)	143.2 ± 4.55 (137.0 - 149.0)	144.2 ± 4.44 (137.0 - 148.0)		
	E+F	145.0 ± 2.83 (143.0 - 147.0)	150.0 ± 0 (150.0 - 150.0)	148.0 ± 3.54 (145.0 - 150.0)	144.5 ± 3.54 (142.0 - 147.0)	145.5 ± 2.12 (144.0 - 147.0)	144.5 ± 2.12 (143.0 - 146.0)		

* Differenz P < 0.05, ** Differenz P < 0.01

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen, UT Unterschiede zwischen den Tagen, NU Nicht untersucht

Fortsetzung Tab. 8

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG	UT
Kalium (mmol/l)	A	3.7 ± 0.47 (3.0 - 4.3)	4.1 ± 1.09 (2.5 - 5.5)	3.9 ± 0.19 (3.7 - 4.2)	3.9 ± 0.23 (3.6 - 4.2)	3.9 ± 0.24 (3.6 - 4.2)	4.0 ± 0.17 (3.8 - 4.2)	C:E+F ** D:E+F **	
	B	4.6 ± 0.68 (3.8 - 5.7)	3.9 ± 0.58 (3.2 - 4.7)	4.0 ± 0.15 (3.8 - 4.2)	4.1 ± 0.22 (3.8 - 4.3)	4.2 ± 0.21 (4.0 - 4.5)	3.9 ± 0.67 (3.3 - 5.0)		
	C	3.4 ± 0.55 (2.4 - 4.3)	3.8 ± 0.69 (2.9 - 5.2)	3.7 ± 0.76 (1.9 - 4.4)	3.8 ± 0.80 (2.0 - 4.6)	3.8 ± 0.73 (2.3 - 4.5)	3.9 ± 0.44 (3.4 - 4.6)		
	D	3.6 ± 0.52 (2.7 - 4.3)	3.8 ± 0.63 (2.8 - 4.5)	4.0 ± 0.30 (3.6 - 4.5)	3.9 ± 0.33 (3.3 - 4.2)	4.0 ± 0.15 (3.7 - 4.1)	3.8 ± 0.25 (3.4 - 4.0)		
	E+F	4.1 ± 0.35 (3.8 - 4.3)	4.5 ± 0 (4.5 - 4.5)	4.3 ± 0.07 (4.2 - 4.3)	4.2 ± 0.21 (4.0 - 4.3)	4.2 ± 0.07 (4.1 - 4.2)	4.4 ± 0.42 (4.1 - 4.7)		
Chlorid (mmol/l)	A	108.0 ± 0.71 (107.0 - 109.0)	109.0 ± 1.87 (107.0 - 111.0)	108.0 ± 2.17 (105.0 - 110.0)	109.6 ± 2.07 (107.0 - 112.0)	107.2 ± 2.49 (103.0 - 109.0)	103.8 ± 1.64 (101.0 - 105.0)	A:C**	
	B	109.8 ± 6.91 (102.0 - 117.0)	104.8 ± 3.56 (101.0 - 110.0)	106.0 ± 2.77 (103.0 - 110.0)	104.8 ± 1.30 (104.0 - 107.0)	104.8 ± 2.86 (101.0 - 109.0)	105.0 ± 2.74 (101.0 - 108.0)		
	C	98.2 ± 6.87 (86.0 - 107.0)	101.0 ± 4.56 (93.0 - 107.0)	104.0 ± 5.85 (95.0 - 113.0)	105.8 ± 5.00 (99.0 - 116.0)	105.8 ± 5.21 (100.0 - 115.0)	106.8 ± 6.12 (99.0 - 119.0)		
	D	100.2 ± 9.49 (82.0 - 108.0)	102.7 ± 7.94 (89.0 - 111.0)	105.0 ± 6.26 (94.0 - 112.0)	107.2 ± 4.54 (102.0 - 113.0)	106.4 ± 3.36 (102.0 - 110.0)	106.6 ± 5.03 (100.0 - 114.0)		
	E+F	101.5 ± 3.54 (99.0 - 104.0)	109.0 ± 0 (109.0 - 109.0)	107.0 ± 4.24 (104.0 - 110.0)	106.5 ± 2.12 (105.0 - 108.0)	106.5 ± 2.12 (105.0 - 108.0)	104.5 ± 0.71 (104.0 - 105.0)		

* Differenz P < 0.05, ** Differenz P < 0.01

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen, UT Unterschiede zwischen den Tagen

Fortsetzung Tab. 8

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG	UT
Kalzium (mmol/l)	A	2.3 ± 0.09 (2.2 - 2.4)	2.1 ± 0.29 (1.8 - 2.5)	2.3 ± 0.22 (2.0 - 2.6)	2.3 ± 0.14 (2.1 - 2.5)	2.3 ± 0.20 (2.2 - 2.7)	2.4 ± 0.07 (2.4 - 2.5)	B:D**	
	B	2.4 ± 0.15 (2.2 - 2.5)	2.3 ± 0.08 (2.2 - 2.4)	2.4 ± 0.06 (2.4 - 2.5)	2.4 ± 0.07 (2.3 - 2.5)	2.5 ± 0.08 (2.4 - 2.6)	2.3 ± 0.07 (2.2 - 2.4)		
	C	2.2 ± 0.14 (1.8 - 2.4)	2.3 ± 0.23 (1.8 - 2.6)	2.2 ± 0.15 (2.0 - 2.5)	2.2 ± 0.19 (1.9 - 2.5)	2.2 ± 0.16 (2.0 - 2.4)	2.3 ± 0.24 (1.8 - 2.7)		
	D	2.2 ± 0.09 (2.0 - 2.3)	2.2 ± 0.06 (2.1 - 2.2)	2.1 ± 0.09 (2.0 - 2.3)	2.2 ± 0.12 (2.0 - 2.4)	2.2 ± 0.17 (2.0 - 2.4)	2.2 ± 0.30 (1.9 - 2.6)		
	E+F	2.3 ± 0.07 (2.2 - 2.3)	2.2 ± 0 (2.2 - 2.2)	2.2 ± 0.08 (2.2 - 2.3)	2.3 ± 0.08 (2.2 - 2.3)	2.3 ± 0.05 (2.2 - 2.3)	2.3 ± 0.13 (2.2 - 2.4)		
Magnesium (mmol/l)	A	1.1 ± 0.25 (0.9 - 1.5)	1.0 ± 0.15 (0.9 - 1.2)	0.9 ± 0.14 (0.8 - 1.1)	0.9 ± 0.15 (0.7 - 1.1)	1.0 ± 0.13 (0.8 - 1.1)	0.8 ± 0.09 (0.7 - 0.9)	A:C**	
	B	1.0 ± 0.05 (0.9 - 1.1)	1.0 ± 0.10 (0.9 - 1.2)	0.9 ± 0.07 (0.9 - 1.1)	0.9 ± 0.05 (0.9 - 1.0)	1.0 ± 0.04 (0.9 - 1.0)	0.9 ± 0.06 (0.8 - 1.0)		
	C	0.7 ± 0.11 (0.5 - 1.0)	0.8 ± 0.16 (0.6 - 1.1)	0.8 ± 0.12 (0.6 - 1.0)	0.7 ± 0.13 (0.5 - 1.0)	0.7 ± 0.14 (0.5 - 1.0)	0.7 ± 0.14 (0.5 - 1.0)		
	D	0.7 ± 0.06 (0.6 - 0.8)	0.7 ± 0.13 (0.6 - 1.0)	0.7 ± 0.10 (0.6 - 0.9)	0.7 ± 0.08 (0.6 - 0.8)	0.7 ± 0.07 (0.6 - 0.7)	0.7 ± 0.06 (0.6 - 0.8)		
	E+F	0.7 ± 0.11 (0.6 - 0.8)	0.8 ± 0 (0.8 - 0.8)	0.7 ± 0.12 (0.7 - 0.8)	0.7 ± 0.08 (0.7 - 0.8)	0.7 ± 0.08 (0.7 - 0.8)	0.7 ± 0.06 (0.6 - 0.7)		

* Differenz $P < 0.05$, ** Differenz $P < 0.01$

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen, UT Unterschiede zwischen den Tagen

Fortsetzung Tab. 8

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG	UT
Phosphor (mmol/l)	A	1.6 ± 0.56 (1.0 - 2.4)	1.7 ± 0.38 (1.1 - 2.1)	1.7 ± 0.42 (1.1 - 2.1)	1.7 ± 0.43 (1.0 - 2.1)	1.6 ± 0.47 (0.9 - 2.0)	1.5 ± 0.42 (0.9 - 1.9)		D:E+F*
	B	1.3 ± 0.19 (1.1 - 1.6)	1.6 ± 0.21 (1.4 - 1.9)	1.5 ± 0.25 (1.2 - 1.9)	1.7 ± 0.29 (1.3 - 2.0)	1.8 ± 0.35 (1.3 - 2.2)	1.7 ± 0.19 (1.5 - 1.9)		
	C	1.7 ± 0.50 (0.5 - 2.3)	1.8 ± 0.36 (1.2 - 2.5)	1.7 ± 0.23 (1.4 - 2.2)	1.7 ± 0.35 (1.0 - 2.2)	1.8 ± 0.40 (1.0 - 2.4)	1.7 ± 0.39 (1.1 - 2.7)		
	D	1.6 ± 0.49 (0.8 - 2.2)	1.7 ± 0.26 (1.4 - 2.1)	1.6 ± 0.42 (1.0 - 2.1)	1.7 ± 0.44 (1.1 - 2.2)	1.7 ± 0.50 (1.1 - 2.3)	1.7 ± 0.30 (1.4 - 2.0)		
	E+F	1.0 ± 0.68 (0.5 - 1.5)	1.7 ± 0 (1.7 - 1.7)	1.8 ± 0.08 (1.7 - 1.8)	1.4 ± 0.22 (1.3 - 1.6)	1.7 ± 0.14 (1.6 - 1.8)	2.0 ± 0.40 (1.7 - 2.2)		
Plasmaproteine (g/l)	A	76.4 ± 4.98 (70.0 - 80.0)	76.0 ± 4.24 (70.0 - 80.0)	74.6 ± 6.23 (66.0 - 80.0)	74.8 ± 7.43 (64.0 - 80.0)	79.2 ± 9.44 (70.0 - 94.0)	77.2 ± 5.93 (68.0 - 84.0)	D* C:E+F** A:C** D:E+F** B:D**	D:E+F*
	B	80.2 ± 4.44 (73.0 - 84.0)	78.2 ± 5.40 (69.0 - 82.0)	74.4 ± 5.18 (66.0 - 80.0)	75.4 ± 3.36 (70.0 - 79.0)	75.4 ± 6.69 (68.0 - 84.0)	74.8 ± 4.60 (70.0 - 80.0)		
	C	66.0 ± 3.58 (60.0 - 72.0)	63.0 ± 4.83 (52.0 - 70.0)	60.7 ± 7.14 (44.0 - 74.0)	62.0 ± 7.69 (46.0 - 73.0)	57.0 ± 10.69 (34.0 - 68.0)	58.3 ± 11.59 (32.0 - 74.0)		
	D	66.5 ± 4.46 (60.0 - 72.0)	60.8 ± 2.56 (58.0 - 64.0)	58.6 ± 5.16 (54.0 - 66.0)	57.5 ± 6.57 (48.0 - 64.0)	55.0 ± 8.60 (46.0 - 66.0)	55.2 ± 11.54 (42.0 - 68.0)		
	E+F	74.3 ± 4.51 (70.0 - 79.0)	65.0 ± 7.07 (60.0 - 70.0)	62.3 ± 8.50 (54.0 - 71.0)	65.3 ± 4.16 (62.0 - 70.0)	68.7 ± 3.06 (66.0 - 72.0)	65.5 ± 6.36 (70.0 - 61.0)		

* Differenz P < 0.05, ** Differenz P < 0.01

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen, UT Unterschiede zwischen den Tagen

Fortsetzung Tab. 8

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG	UT
69	Fibrinogen (g/l)	A	5.2 ± 1.09 (4.0 - 6.0)	5.0 ± 1.00 (4.0 - 6.0)	4.0 ± 1.87 (2.0 - 6.0)	5.0 ± 1.00 (4.0 - 6.0)	6.4 ± 3.21 (4.0 - 12.0)	6.8 ± 1.92 (5.0 - 10.0)	C:D*
		B	5.4 ± 2.61 (4.0 - 10.0)	6.2 ± 2.05 (3.0 - 8.0)	5.4 ± 0.90 (4.0 - 6.0)	6.6 ± 1.82 (5.0 - 9.0)	5.0 ± 2.00 (3.0 - 8.0)	5.4 ± 2.97 (2.0 - 10.0)	
		C	6.9 ± 2.61 (2.0 - 12.0)	7.2 ± 1.87 (4.0 - 10.0)	5.3 ± 1.29 (4.0 - 8.0)	6.0 ± 2.26 (2.0 - 10.0)	5.3 ± 2.56 (2.0 - 10.0)	4.8 ± 2.12 (2.0 - 8.0)	
		D	6.3 ± 1.03 (5.0 - 8.0)	6.2 ± 0.98 (5.0 - 8.0)	5.2 ± 1.47 (3.0 - 7.0)	5.2 ± 1.33 (4.0 - 7.0)	4.6 ± 0.89 (4.0 - 6.0)	5.6 ± 1.67 (4.0 - 8.0)	
		E+F	7.3 ± 1.15 (6.0 - 8.0)	4.5 ± 0.71 (4.0 - 5.0)	4.0 ± 2.00 (2.0 - 6.0)	5.3 ± 2.52 (3.0 - 8.0)	6.0 ± 0 (6.0 - 6.0)	7.0 ± 1.41 (6.0 - 8.0)	
	Blut-pH	A	7.4 ± 0.05 (7.4 - 7.5)	7.4 ± 0.03 (7.4 - 7.5)	7.4 ± 0.01 (7.4 - 7.4)	7.4 ± 0.03 (7.4 - 7.5)	7.4 ± 0.01 (7.4 - 7.4)	7.5 ± 0.02 (7.5 - 7.6)	A:C** D:E+F* C:D*
		B	7.4 ± 0.02 (7.4 - 7.5)	7.4 ± 0.02 (7.4 - 7.4)	7.4 ± 0.01 (7.4 - 7.4)	7.4 ± 0.02 (7.4 - 7.4)	7.4 ± 0.01 (7.4 - 7.4)	7.4 ± 0.04 (7.3 - 7.4)	
		C	7.4 ± 0.03 (7.4 - 7.5)	7.4 ± 0.06 (7.3 - 7.5)	7.4 ± 0.05 (7.3 - 7.5)	7.4 ± 0.04 (7.3 - 7.5)	7.4 ± 0.04 (7.3 - 7.5)	7.4 ± 0.05 (7.3 - 7.5)	
		D	7.4 ± 0.05 (7.4 - 7.5)	7.4 ± 0.04 (7.4 - 7.5)	7.5 ± 0.02 (7.4 - 7.5)	7.4 ± 0.04 (7.4 - 7.5)	7.4 ± 0.04 (7.4 - 7.5)	7.4 ± 0.02 (7.4 - 7.4)	
		E+F	7.5 ± 0.03 (7.5 - 7.5)	7.3 ± 0 (7.3 - 7.3)	7.4 ± 0.03 (7.4 - 7.4)	7.4 ± 0.04 (7.4 - 7.4)	7.4 ± 0.04 (7.4 - 7.4)	7.4 ± 0.02 (7.4 - 7.4)	

*: Differenz P < 0.05, **: Differenz P < 0.01

UG: Unterschiede zwischen den Gruppen, UT: Unterschiede zwischen den Tagen, P: Parameter, G: Gruppe

Fortsetzung Tab. 8

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG	UT
Basenabweichung (mmol/l)	A	2.5 ± 2.89 (-2.3 - 5.6)	2.7 ± 2.10 (0.3 - 5.5)	3.9 ± 1.03 (2.2 - 4.8)	3.8 ± 1.42 (2.1 - 5.7)	2.0 ± 1.76 (-0.8 - 4.1)	13.1 ± 1.54 (11.1 - 15.0)	A:C* D:E+F* B:D*	D:E+F**
	B	0.7 ± 2.35 (-1.3 - 3.4)	2.6 ± 3.33 (-2.8 - 6.3)	2.9 ± 1.30 (1.3 - 4.9)	3.5 ± 1.86 (0.8 - 5.5)	4.5 ± 2.49 (0.8 - 7.0)	4.9 ± 1.44 (2.9 - 6.2)		
	C	6.6 ± 4.15 (0.2 - 13.9)	3.8 ± 3.69 (-0.1 - 11.6)	2.1 ± 4.03 (-2.8 - 11.4)	1.0 ± 3.80 (-5.0 - 8.4)	1.7 ± 4.91 (-7.1 - 8.3)	2.0 ± 3.51 (-3.5 - 7.8)		
	D	6.0 ± 6.49 (-2.0 - 17.4)	5.7 ± 3.75 (1.3 - 11.0)	5.5 ± 2.63 (1.9 - 8.8)	2.7 ± 2.45 (0.2 - 6.4)	2.6 ± 2.13 (0 - 5.4)	2.7 ± 3.16 (-0.3 - 7.1)		
	E+F	7.7 ± 3.39 (5.5 - 11.6)	1.4 ± 0 (1.4 - 1.4)	-0.9 ± 2.69 (-2.8 - 1.0)	0.2 ± 0.78 (-0.4 - 0.7)	0.7 ± 0.57 (0.3 - 1.1)	0.7 ± 4.17 (-2.3 - 3.6)		

* Differenz $P < 0.05$, ** Differenz $P < 0.01$

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen, UT Unterschiede zwischen den Tagen

6.3.2.1. Vergleich der blutchemischen Befunde zwischen den überlebenden und nicht überlebenden Tieren mit BKF

Die überlebenden Tiere wiesen im Verlauf der Untersuchung signifikant höhere Aktivitäten der Enzyme GLDH, SDH und γ -GT sowie signifikant höhere Konzentrationen des Gesamtproteins und der Elektrolyte Kalium, Kalzium, Magnesium und anorganischer Phosphor auf (Tab. 9). Im Gegensatz dazu waren die Bilirubin- und Harnstoffkonzentrationen sowie die Aktivitäten der ASAT und der CK bei den nicht überlebenden Tieren signifikant höher als bei den überlebenden Tieren.

Tab. 9: Verlauf der blutchemischen Befunde bei 6 überlebenden (Ü) und 16 nicht überlebenden (NÜ) Tieren an den Tagen 1 bis 6 (GLM, Mittelwerte \pm Standardabweichungen; Schwankungsbreiten in Klammern)

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG
Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	Ü	2.4 \pm 2.26 (0.6 - 6.7)	1.3 \pm 0.39 (0.7 - 1.7)	0.97 \pm 0.55 (0.3 - 1.9)	1.2 \pm 0.53 (0.4 - 1.9)	0.9 \pm 0.48 (0 - 1.3)	0.9 \pm 0.61 (0.2 - 1.7)	P < 0.01
	NÜ	13.5 \pm 10.4 (3.3 - 40.0)	8.3 \pm 9.21 (1.2 - 30.4)	8.9 \pm 7.36 (1.6 - 23.8)	6.0 \pm 4.58 (1.4 - 17.0)	7.2 \pm 5.20 (1.6 - 17.4)	7.4 \pm 5.58 (2.0 - 20.0)	
Harnstoff (mmol/l)	Ü	3.2 \pm 0.90 (1.8 - 4.5)	2.7 \pm 1.01 (1.4 - 4.2)	1.8 \pm 0.39 (1.1 - 2.1)	1.8 \pm 0.44 (1.3 - 2.6)	1.4 \pm 0.73 (0.6 - 2.6)	1.7 \pm 0.68 (0.9 - 2.5)	P < 0.01
	NÜ	6.1 \pm 2.91 (2.6 - 12.8)	5.4 \pm 3.69 (1.8 - 14.0)	5.3 \pm 3.26 (2.1 - 12.0)	5.4 \pm 3.59 (1.6 - 14.6)	6.0 \pm 4.34 (2.7 - 18.1)	5.7 \pm 3.00 (2.8 - 13.7)	
GLDH (U/l)	Ü	12.8 \pm 9.26 (6.2 - 19.3)	18.8 \pm 11.95 (9.7 - 37.9)	22.8 \pm 12.99 (15.1 - 37.8)	24.5 \pm 15.82 (11.0 - 47.3)	41.6 \pm 30.91 (16.2 - 76.0)	66.5 \pm 86.13 (5.6 - 127.4)	P < 0.01
	NÜ	10.9 \pm 7.72 (4.9 - 29.1)	17.6 \pm 11.7 (6.5 - 42.9)	14.5 \pm 14.03 (3.3 - 53.0)	13.0 \pm 12.30 (3.4 - 44.7)	13.4 \pm 13.38 (3.5 - 54.3)	13.4 \pm 14.22 (4.7 - 56.6)	
ASAT (U/l)	Ü	111.8 \pm 36.5 (66.0 - 164.0)	111.8 \pm 32.65 (63.0 - 157.0)	106.3 \pm 36.63 (59.0 - 163.0)	107.2 \pm 36.12 (59.0 - 158.0)	101.0 \pm 36.35 (60.0 - 151.0)	99.2 \pm 39.27 (60.0 - 162.0)	P < 0.01
	NÜ	218.5 \pm 349.8 (71.0 - 1466)	235.2 \pm 338.8 (67.0 - 1297)	209.2 \pm 240.13 (93.0 - 1042)	190.0 \pm 189.65 (68.0 - 845.0)	187.5 \pm 172.23 (68.0 - 760.0)	227.1 \pm 201.97 (66.0 - 785.0)	
γ -GT (U/l)	Ü	30.0 \pm 28.20 (13.0 - 87.0)	29.0 \pm 23.38 (14.0 - 76.0)	28.2 \pm 23.78 (13.0 - 76.0)	29.5 \pm 22.67 (14.0 - 75.0)	30.3 \pm 27.96 (14.0 - 87.0)	32.5 \pm 28.99 (14.0 - 91.0)	P < 0.01
	NÜ	19.0 \pm 4.00 (14.0 - 27.0)	20.6 \pm 5.53 (15.0 - 34.0)	20.7 \pm 7.40 (13.0 - 41.0)	21.1 \pm 9.95 (12.0 - 51.0)	21.7 \pm 13.04 (11.0 - 62.0)	23.6 \pm 14.94 (11.0 - 68.0)	
CK (U/l)	Ü	662.7 \pm 1109 (90.0 - 2920)	696.3 \pm 723.45 (186.0 - 1910)	234.2 \pm 152.98 (112.0 - 507.0)	155.5 \pm 47.69 (111.0 - 244.0)	113.7 \pm 22.70 (86.0 - 144.0)	101.5 \pm 15.58 (80.0 - 117.0)	P < 0.05
	NÜ	1046.1 \pm 1948 (62.0 - 7736)	1100 \pm 1707.3 (121.0 - 5946)	552.1 \pm 496.44 (96.0 - 1623)	423.9 \pm 338.35 (109.0 - 1126)	546.7 \pm 578.90 (79.0 - 2196.0)	1649.1 \pm 2643.17 (89.0 - 9729)	

* Differenz P < 0.05, ** Differenz P < 0.01

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen

Fortsetzung Tab. 9

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG
SDH (U/l)	Ü	13.5 ± 2.62 (11.6 - 15.3)	16.1 ± 2.60 (13.7 - 19.9)	17.6 ± 3.50 (14.2 - 21.2)	16.1 ± 4.04 (11.1 - 22.3)	20.3 ± 5.52 (14.5 - 25.5)	25.6 ± 18.95 (12.2 - 39.0)	P < 0.01
	NÜ	13.0 ± 5.37 (7.0 - 22.8)	16.6 ± 5.60 (8.4 - 23.9)	14.6 ± 5.34 (5.4 - 23.6)	14.8 ± 5.71 (7.2 - 24.6)	15.0 ± 4.95 (9.4 - 21.3)	16.6 ± 5.11 (10.0 - 24.1)	
Natrium (mmol/l)	Ü	144.7 ± 3.50 (138.0 - 148.0)	144.0 ± 2.76 (139.0 - 147.0)	145.8 ± 4.49 (141.0 - 153.0)	146.3 ± 1.97 (143.0 - 149.0)	147.2 ± 3.31 (144.0 - 151.0)	146.0 ± 2.00 (143.0 - 148.0)	
	NÜ	143.1 ± 3.91 (136.0 - 148.0)	144.3 ± 3.98 (136.0 - 150.0)	144.6 ± 4.79 (135.0 - 150.0)	145.0 ± 3.91 (136.0 - 151.0)	144.6 ± 3.76 (137.0 - 151.0)	145.2 ± 4.36 (137.0 - 155.0)	
Kalium (mmol/l)	Ü	3.6 ± 0.46 (3.1 - 4.3)	4.1 ± 0.68 (3.2 - 5.2)	4.2 ± 0.32 (3.7 - 4.4)	4.3 ± 0.22 (4.0 - 4.6)	4.2 ± 0.37 (3.7 - 4.5)	4.1 ± 0.42 (3.5 - 4.6)	P < 0.01
	NÜ	3.5 ± 0.59 (2.4 - 4.3)	3.8 ± 0.63 (2.8 - 4.5)	3.7 ± 0.70 (1.9 - 4.5)	3.7 ± 0.69 (2.0 - 4.3)	3.7 ± 0.64 (2.3 - 4.5)	3.8 ± 0.39 (3.4 - 4.7)	
Chlorid (mmol/l)	Ü	100.7 ± 7.47 (86.0 - 107.0)	102.2 ± 5.00 (93.0 - 107.0)	105.5 ± 5.32 (97.0 - 111.0)	106.0 ± 2.00 (102.0 - 107.0)	105.2 ± 2.79 (102.0 - 109.0)	104.8 ± 3.13 (99.0 - 108.0)	
	NÜ	98.5 ± 7.36 (82.0 - 108.0)	101.9 ± 6.47 (89.0 - 111.0)	104.2 ± 5.93 (94.0 - 113.0)	106.4 ± 5.30 (99.0 - 116.0)	106.4 ± 5.05 (100.0 - 115.0)	107.2 ± 6.13 (100.0 - 119.0)	
Kalzium (mmol/l)	Ü	2.2 ± 0.10 (2.2 - 2.4)	2.3 ± 0.14 (2.1 - 2.5)	2.3 ± 0.11 (2.2 - 2.5)	2.3 ± 0.12 (2.2 - 2.5)	2.3 ± 0.13 (2.1 - 2.4)	2.3 ± 0.13 (2.2 - 2.6)	P < 0.01
	NÜ	2.1 ± 0.13 (1.8 - 2.3)	2.2 ± 0.20 (1.8 - 2.6)	2.2 ± 0.13 (2.0 - 2.4)	2.2 ± 0.16 (1.9 - 2.4)	2.2 ± 0.15 (2.0 - 2.4)	2.2 ± 0.27 (1.8 - 2.7)	
Magne- sium (mmol/l)	Ü	0.8 ± 0.12 (0.6 - 1.0)	0.8 ± 0.13 (0.6 - 1.0)	0.8 ± 0.08 (0.8 - 1.0)	0.8 ± 0.08 (0.7 - 1.0)	0.8 ± 0.09 (0.7 - 1.0)	0.8 ± 0.08 (0.7 - 0.9)	P < 0.01
	NÜ	0.7 ± 0.08 (0.5 - 0.8)	0.7 ± 0.15 (0.6 - 1.1)	0.7 ± 0.11 (0.6 - 0.9)	0.7 ± 0.10 (0.5 - 0.8)	0.7 ± 0.12 (0.5 - 1.0)	0.7 ± 0.13 (0.5 - 1.0)	

* Differenz P < 0.05, ** Differenz P < 0.01

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen

Fortsetzung Tab. 9

P	G	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	UG
Phosphor (mmol/l)	Ü	1.8 ± 0.36 (1.4 - 2.2)	1.9 ± 0.39 (1.5 - 2.5)	1.8 ± 0.26 (1.5 - 2.2)	1.8 ± 0.24 (1.5 - 2.2)	1.9 ± 0.29 (1.7 - 2.4)	1.9 ± 0.40 (1.7 - 2.7)	P < 0.01
	NÜ	1.5 ± 0.58 (0.5 - 2.3)	1.7 ± 0.26 (1.2 - 2.1)	1.6 ± 0.28 (1.0 - 2.1)	1.6 ± 0.39 (1.0 - 2.2)	1.7 ± 0.42 (1.0 - 2.4)	1.6 ± 0.34 (1.1 - 2.2)	
Plasma- protein (g/l)	Ü	65.2 ± 2.99 (60.0 - 68.0)	65.0 ± 3.29 (60.0 - 70.0)	62.8 ± 6.01 (58.0 - 74.0)	65.8 ± 4.75 (62.0 - 73.0)	61.5 ± 1.87 (59.0 - 64.0)	63.0 ± 2.76 (60.0 - 66.0)	P < 0.01
	NÜ	68.1 ± 5.08 (60.0 - 79.0)	61.3 ± 4.41 (52.0 - 70.0)	59.3 ± 6.74 (44.0 - 71.0)	59.3 ± 7.31 (46.0 - 70.0)	56.9 ± 11.96 (34.0 - 72.0)	56.1 ± 12.81 (32.0 - 74.0)	
Fibrino- gen (g/l)	Ü	6.0 ± 2.28 (2.0 - 9.0)	6.5 ± 1.76 (4.0 - 9.0)	5.3 ± 1.63 (4.0 - 8.0)	5.2 ± 2.31 (2.0 - 8.0)	5.3 ± 2.80 (2.0 - 9.0)	4.5 ± 1.76 (2.0 - 6.0)	
	NÜ	7.1 ± 2.02 (4.0 - 12.0)	6.6 ± 1.78 (4.0 - 10.0)	4.9 ± 1.38 (2.0 - 7.0)	5.9 ± 1.92 (3.0 - 10.0)	5.1 ± 1.75 (3.0 - 10.0)	5.6 ± 2.06 (2.0 - 8.0)	
Blut-pH	Ü	7.4 ± 0.04 (7.4 - 7.5)	7.4 ± 0.04 (7.3 - 7.5)	7.4 ± 0.05 (7.3 - 7.4)	7.4 ± 0.02 (7.4 - 7.4)	7.4 ± 0.02 (7.4 - 7.4)	7.4 ± 0.02 (7.4 - 7.4)	
	NÜ	7.4 ± 0.04 (7.3 - 7.5)	7.4 ± 0.07 (7.3 - 7.5)	7.4 ± 0.04 (7.3 - 7.5)	7.4 ± 0.05 (7.3 - 7.5)	7.4 ± 0.04 (7.3 - 7.5)	7.4 ± 0.04 (7.3 - 7.5)	
Basen- abweichu ng (mmol/l)	Ü	7.1 ± 4.47 (0.2 - 13.9)	3.7 ± 3.48 (-0.1 - 9.5)	1.9 ± 3.93 (-2.8 - 7.0)	2.4 ± 2.22 (0 - 6.4)	4.3 ± 3.69 (-0.3 - 8.3)	4.0 ± 2.46 (0.7 - 7.8)	P < 0.05
	NÜ	6.3 ± 4.83 (-2.0 - 17.4)	4.6 ± 3.87 (1.1 - 11.6)	3.1 ± 4.05 (-2.8 - 11.4)	1.0 ± 3.65 (-5.0 - 8.4)	0.9 ± 3.84 (-7.1 - 7.2)	1.2 ± 3.36 (-3.5 - 7.1)	

* Differenz P < 0.05, ** Differenz P < 0.01

P Parameter, G Gruppe, UG Unterschiede zwischen den Gruppen

6.4. Überlebensanalyse

Tab. 10: Überlebensrate der Tiere der Gruppen C, D, E und F

Parameter	Gruppen	
	Mit IL-2 Behandlung (C+D)	Ohne IL-2 Behandlung (E+F)
Überleben (n = 9)	6 (31.6 %)	3 (12.5 %)
Nicht Überleben (n = 34)	13 (68.4 %)	21 (87.5 %)

Neun von 43 Tieren mit BKF (20.9 %) wurden wieder gesund, während 34 Tiere (79.1 %) euthanasiert werden mussten, da sie auf die Therapie nicht ansprachen (n = 15) bzw. sich ihr Zustand trotz Therapie weiter verschlechterte (n = 19). Die therapieresistenten Tiere der Gruppe C mussten nach 5 bis 15 Tagen (7.9 ± 3.44 Tage), diejenigen der Gruppe D nach 5 bis 16 Tagen (7.7 ± 4.27 Tage), die der Gruppe E nach 5 bis 18 Tagen (10.0 ± 7.0 Tage) und die der Gruppe F nach 1 bis 7 Tagen (2.7 ± 1.24 Tage) euthanasiert werden. Ein signifikanter Unterschied wurde zwischen den mit IL-2 behandelten Tieren der Gruppen C und D mit einer Überlebensrate von 31.6 % und den Kontrolltieren der Gruppen E und F (Überlebensrate = 12.5 %) festgestellt ($P < 0.05$). Bei allen überlebenden Tieren wurde als Gemeinsamkeit die hohe Lymphozytenzahl beobachtet. Signifikant war auch der Unterschied zwischen der Gruppe C und den Kontrolltieren (Gruppen E und F) ($P < 0.05$).

6.5. Langzeitverlauf

Zwei der 6 überlebenden Tiere der Gruppen C und D wurden 18 bzw. 20 Monate später erneut auf BKF getestet. Bei beiden Tieren wurde noch virale DNA gefunden. Vier gesund entlassene Kühe hatten in der Zwischenzeit gekalbt. Die vier Kälber waren gesund und klinisch unauffällig. Zwei davon konnten ebenfalls auf BKF untersucht werden und erwiesen sich als negativ.

7. DISKUSSION

7.1. Übersicht

Das Bösartige Katarrhalfieber ist eine meist tödlich verlaufende Krankheit des Rindes, welche durch eine Infektion mit dem ovinen Herpesvirus Typ 2 verursacht wird (BRIDGEN und REID, 1991; BAXTER et al., 1993). OvHV-2 kann in den Zellkulturen nicht vermehrt werden und ist deshalb schwierig zu erforschen (SCHOCK et al., 1998). Die Arbeitsgruppe von Prof. Ackermann hat die Genomsequenz des Virus bestimmt und aufgrund dessen eine Microarray-Studie durchgeführt (HART et al., 2007). Bei BKF wurde eine latente Infektion festgestellt, bei der zwei genetische Loci transkriptionell aktiv werden. Gemäss dem Wirts-Microarray war das IL-2-Gen signifikant unterdrückt (MEIER-TRUMMER et al., 2009), was überraschenderweise mit dem Phänotyp von IL-2-defizienten Mäusen sowie dem Krankheitsbild von BKF übereinstimmt (SADLACK et al., 1995). Ein Defizit von IL-2 führt zu einem verminderten oder fehlenden Wachstum der regulatorischen T-Zellen.

Das Ziel der Untersuchung war es, abzuklären, ob es nach Verabreichung von IL-2 zu einer Besserung der klinischen Symptome oder sogar zur Heilung kommt.

7.2. Klinische Befunde

7.2.1. Klinische Befunde bei der Erstuntersuchung

Die Tiere mit BKF zeigten die typischen klinischen Symptome, wie sie auch von vielen anderen Autoren beschrieben worden sind (STÖBER, 2006; RADOSTITS et al., 2007). Dazu gehörten verminderter Allgemeinzustand, Apathie, Inappetenz, Fieber, Tachykardie und Tachypnoe. Die Verdauungstätigkeit war vermindert und die Kotbeschaffenheit war bei 24.4 % der Tiere der Gruppe C und bei 30.5 % der Tiere der Gruppe D dünnbreiig bis wässrig. Bei der Harnuntersuchung zeigten 72.7% der kranken Tiere eine hochgradige Hämaturie. Die Symptome am Kopf bestanden in Nasenausfluss, Schleimhauterosionen, Speicheln, Augenausfluss und

beidseitiger Korneatrübung. Neurologische Befunde wurden bei der Erstuntersuchung nur bei zwei Tieren beobachtet.

7.2.2. Klinischer Verlauf

Allgemeinzustand und Fresslust

Bei der Beurteilung des Allgemeinzustands wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den gesunden Tieren und den BKF-Tieren beobachtet, während sich die Tiere der Gruppe C und D in Bezug darauf nicht unterschieden. Trotzdem zeigten die 6 überlebenden Tiere der Gruppe C ab dem 4. Untersuchungstag eine langsame Verbesserung des Allgemeinzustands.

Die BKF-Tiere zeigten vermehrt eine aufgehobene Fresslust. Die Unterschiede zwischen ihnen und den gesunden Tieren waren weniger markant als in Bezug auf den Allgemeinzustand. Interessanterweise wurde bei der Gruppe C eine Abnahme der inapparenten Tiere beobachtet. Bei dieser Gruppe zeigten 6 Tiere eine mildere Symptomatik und wiesen schon am Tag 5 oder 6 eine bessere Fresslust auf. Diese Tiere haben die Krankheit überlebt. Ab dem Tag 6 wurde der Unterschied zwischen der Gruppe C und der Gruppe D signifikant.

Bei den gesunden Tieren der Gruppen A und B wurde keine Nebenwirkung der IL-2-Behandlung nachgewiesen. Der Allgemeinzustand wie auch die Fresslust dieser Tiere blieb über die Untersuchungszeit ungestört. Diese Beobachtung zeigt, dass die IL-2-Therapie keinen negativen Einfluss auf den Gesundheitsstatus der gesunden Tiere hatte.

Verlauf von Temperatur, Herz- und Atemfrequenz

Die rektale Temperatur war bei allen BKF-Tieren erhöht. Die mit IL-2 behandelten Tiere (Gruppen C und D) wiesen tiefere Temperaturverlaufskurven auf als die BKF-Tiere, die dieser Therapie nicht unterzogen wurden (Gruppen E und F). Eine Normalisierung der rektalen Temperatur wurde auch bei den Tieren der Gruppe C nicht beobachtet. Trotz der Besserung des Allgemeinzustands und der Fresslust

der überlebenden Tiere dieser Gruppe ab den Tagen 5 bis 6 sank die rektale Temperatur erst später ab.

Die Herz- und die Atemfrequenz der verschiedenen Gruppen wiesen einen ähnlichen Verlauf auf. Die BKF-Kühe der Gruppe C zeigten im Verlauf höhere Herz- und Atemfrequenzen als die BKF-Kühe der Gruppe D. Der Unterschied zwischen diesen Gruppen ist sehr schwierig zu erklären. Die Werte der Herz- und der Atemfrequenz bei der Gruppe C lagen häufig im pathologischen Bereich. Erwartet worden war aufgrund der Literatur (ROSENBERGER, 1990; STÖBER, 2006; RADOSTITS et al., 2007), dass schwerer erkrankte Tiere, wie z. B. diejenigen der Gruppe D, höhere Herz- und Atemfrequenzen aufweisen würden als Tiere mit weniger schweren klinischen Symptomen.

Verlauf der BKF-Symptome

Die meisten klinischen Erscheinungen (Erosionen an den Schleimhäuten, Speichelfluss, Korneatrübung) wiesen den gleichen Verlauf auf, nämlich eine Abnahme der Symptome bei den kranken Kühen der Gruppe C und ein Gleichbleiben oder sogar eine Zunahme bei der Gruppe D. Das Vorhandensein von eitrigem Nasenausfluss wie auch von neurologischen Symptomen nahm bei der Gruppe D wie auch bei der Gruppe C zu. Die BKF-Symptome zeigten bei der Gruppe C einen widersprüchlichen Verlauf aufgrund der unterschiedlichen Entwicklung der Krankheit bei den überlebenden und den nicht überlebenden Tieren dieser Gruppe (siehe Verlauf des Allgemeinzustands und der Fresslust).

7.2.2.1. Vergleich der klinischen Befunde zwischen den überlebenden und nicht überlebenden Tieren mit BKF

Allgemeinzustand, Temperatur, Verdauungsapparat

Bis zum Tag 5 bestand zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied in Bezug auf den klinischen Verlauf. Erst ab dem Tag 6 unterschied sich der Allgemeinzustand zwischen den überlebenden und den nicht überlebenden Kühen signifikant.

Der Allgemeinzustand besserte sich bei den überlebenden Tieren erst gegen Ende der IL-2-Behandlung.

In Bezug auf den Temperaturverlauf bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den überlebenden und den nicht überlebenden Tieren. Die überlebenden Tiere wiesen tiefere Rektaltemperaturen als die nicht überlebenden auf. Trotz dieses Unterschieds war die Rektaltemperatur der überlebenden Tiere bis am Tag 6 häufig an der oberen Grenze des Normalbereichs oder sogar darüber. Erst nach dem Tag 6 wurde eine Abnahme der Temperatur in den Normalbereich beobachtet.

Schon ab dem Tag 1 unterschieden sich die beiden Gruppen in Bezug auf die Futtermittelaufnahme und die Tätigkeit des Magen-/Darmtrakts. Die überlebenden BKF-Patienten zeigten eine bessere Fresslust sowie eine intensivere Pansen- und Darmaktivität als die nicht überlebenden Tiere.

BKF-Symptome

Der Verlauf der für BKF typischen Symptome gab wichtige Hinweise für den gesamten Krankheitsverlauf. Bei den überlebenden Tieren kam es zu einem Rückgang der klinischen Symptome über die 6 Untersuchungstage, was bei den nicht überlebenden Tieren nicht beobachtet wurde. Am Tag 6 wiesen die überlebenden Tiere signifikant weniger häufig eitrigen Nasenausfluss, Speicheln, Korneatrübung und Schleimhauterosionen auf. Die neurologischen Symptome nahmen bei den nicht überlebenden Tieren gegen Ende der Untersuchungstage drastisch zu. Dies war auch der Hauptgrund, weshalb die Kühe dieser Gruppe euthanasiert werden mussten.

7.3. Hämatologische Befunde

7.3.1. Hämatologische Befunde am Tag 1

Bei der Gruppe C war der durchschnittliche Hämatokrit am Tag 1 erhöht, da eine Hämokonzentration vorlag. In Gegensatz dazu war derjenige der Gruppe D am Tag 1 erniedrigt.

Am Tag 1 lag die Gesamtleukozytenzahl nur bei einem Tier im Normalbereich. Bei 4 Tieren der Gruppe C waren diese Werte erhöht. Das erklärt die relativ hohe Leukozytenzahl dieser Tiere am Tag 1. 13 BKF-Kühe wiesen erniedrigte Leukozytenzahlen ($< 4.0 \times 10^3/\mu\text{l}$) auf. Sie gehörten allen Tiergruppen an (Gruppe C, $n = 4$; Gruppe D, $n = 4$; Gruppe E, $n = 2$). 30.8 % der Tiere der Gruppe C zeigten am Tag 1 eine Leukopenie. Bei den Gruppen D und E war dieser Prozentsatz mit 66.7 % mehr als doppelt so hoch wie bei der Gruppe C. Ähnliches galt für die Lymphozytenzahl. 38.5 % der Tiere der Gruppe C ($n = 5$) zeigten am Tag 1 eine Leukopenie ($< 2.19 \times 10^3/\mu\text{l}$). Bei der Gruppe D betrug der Prozentsatz 83.3 % ($n = 5$). Alle Tiere der Gruppe E ($n = 3$) wiesen am Tag 1 eine Lymphopenie auf. Beim Vergleich der Überlebensraten und der Leukozyten- und Lymphozytenzahlen der einzelnen Gruppen (Gruppe C = 46.2 %; Gruppe D = 0 %, Gruppe E = 33.3 %) wurde festgestellt, dass die Überlebensrate in der Gruppe C mit der geringsten Zahl von Tieren mit Leuko- und Lymphopenie höher war als bei den anderen zwei Gruppen. Bei der Gruppe C, in welcher am wenigsten Tiere eine Leuko- bzw. Lymphopenie zeigten, war die Überlebensrate höher als bei den anderen Gruppen.

7.3.2. Verlauf der hämatologischen Befunde

Bei der Beurteilung des roten Blutbilds war bei den Kühen der Gruppe C eine signifikante Abnahme des Hämatokrits zu sehen. Trotz dieser Abnahme zeigten die Tiere der Gruppe C höhere Hämatokritwerte als die Kühe der Gruppe D ($P < 0.01$). Im Verlauf der Behandlung sank der Hämatokrit als Folge der Infusionstherapie bei beiden Gruppen. Bei der Gruppe C normalisierte sich die initiale Häm-

konzentration. Bei den Tieren der Gruppe D wurde die leichte Anämie durch die Infusionstherapie verstärkt.

Die Gesamtleukozytenzahl der Tiere der Gruppe C war signifikant höher als diejenige der Gruppen D, E und F ($P < 0.01$). Dieser Unterschied erklärt noch einmal die höhere Überlebensrate der Tiere der Gruppe C gegenüber den anderen Gruppen. Es wurde auch beobachtet, dass die an BKF erkrankten Tiere der Gruppen C und D signifikant tiefere Leukozytenzahlen als die gesunden Tiere (Gruppen A und B) aufwiesen.

Speziell beobachtet wurden bei dieser Untersuchung die Lymphozytenpopulation und deren Verlauf innerhalb der Untersuchungsperiode. Mit der IL-2-Therapie sollte diese Zellpopulation theoretisch deutlich zunehmen (KOVACS et al., 1995; KOVACS et al., 1996). Interessant war der Vergleich zwischen den IL-2 behandelten BKF-Tieren und den BKF-Tieren ohne IL-2-Behandlung. Beobachtet wurde, dass die Tiere der Gruppe C höhere Lymphozytenzahlen aufwiesen als diejenigen der Gruppen E und F. Dieses Resultat spricht für einen Erfolg der IL-2-Therapie bei der Gruppe C. Im Gegensatz dazu wiesen die behandelten Tiere der Gruppe D über die ganze Untersuchungszeit tiefere Lymphozytenzahlen als diejenigen der Gruppen E und F auf, was dafür spricht, dass die IL-2-Therapie ohne Wirkung war.

Sehr interessant war der Verlauf der eosinophilen Granulozyten bei den verschiedenen Gruppen. Bei der Gruppe C wurde ein Anstieg der Eosinophilen beobachtet. Die Gruppe C wies höhere Werte als die Gruppen D, E und F auf. Gesunde Tiere der Gruppen A und B wiesen höhere Eosinophilenzahlen als alle anderen Tiergruppen auf. Eine Eosinopenie wurde bei den Tieren mit einem schlechteren klinischen Zustand festgestellt.

Der Schweregrad der Krankheit übte einen negativen Einfluss auf mehrere Blutzellpopulationen aus. Erniedrigte Werte der eosinophilen Granulozyten bei der hämatologischen Untersuchung können einen wichtigen Hinweis für die Prognose geben.

7.3.3. Vergleich der hämatologischen Befunde zwischen den überlebenden und nicht überlebenden Tieren mit BKF

Während die hämatologischen Befunde des roten Blutbilds bei den überlebenden und nicht überlebenden Tieren keinen unterschiedlichen Verlauf zeigten, war die statistische Auswertung des weissen Blutbilds sehr aussagekräftig. Der Verlauf der Gesamtleukozyten, Lymphozyten, Monozyten, eosinophilen, basophilen, segmentkernigen und stabkernigen Granulozyten unterschied sich zwischen den überlebenden und den nicht überlebenden Kühen signifikant.

Interessant ist der Vergleich der Gesamtleukozytenzahl zwischen den überlebenden und den nicht überlebenden Tieren. Während die durchschnittliche Gesamtleukozytenzahl bei den überlebenden Tieren über die gesamte Untersuchungsperiode im Normalbereich lag, bestand bei den nicht überlebenden eine anhaltende Leukopenie. Keines der überlebenden und 66.7 % der nicht überlebenden Tiere wiesen am Tag 1 eine Leukopenie ($< 4.0 \times 10^3/\mu\text{l}$) auf. Dies zeigt, dass aufgrund der Gesamtleukozytenzahl Rückschlüsse auf den Heilungsverlauf gezogen werden konnten. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein an BKF erkranktes Tier mit Leukopenie überlebte, war kleiner als bei einem Tier mit normaler Leukozytenzahl.

Auch die durchschnittliche Lymphozytenzahl der überlebenden und nicht überlebenden Tiere unterschied sich signifikant. Am Tag 1 wiesen 14.3 % der überlebenden und 93.3 % der nicht überlebenden Tiere eine Lymphopenie ($< 2.19 \times 10^3/\mu\text{l}$) auf. Während sich die Lymphozytenzahl bei den überlebenden Tieren während der gesamten Untersuchungszeit im Normalbereich befand, war sie bei den nicht überlebenden Tieren über die gesamte Periode erniedrigt.

Die beiden Beobachtungen in Bezug auf die Leukozyten- und die Lymphozytenzahlen lassen vermuten, dass erkrankte Kühe bei normalen oder erhöhten Werten der weissen Blutzellen eine günstigere Heilungsrate aufweisen. Eine Leuko- bzw. Lymphopenie führt zu einer mangelhaften Immunantwort und einer ungenügenden Erregerbekämpfung (ACKERMANN, 2006; MALE et al., 2006). Bei einer OvHV-2-Infektion wird die mangelhafte Entwicklung und Koordination der Im-

munantwort durch einen IL-2-Mangel verursacht (MEIER-TRUMMER et al., 2009).

7.4. Blutchemische Befunde

Bei der Analyse der blutchemischen Befunde wurden zwischen den verschiedenen Gruppen mehrere Unterschiede beobachtet. Das Bilirubin war bei den überlebenden Tieren im normalen Bereich, während es bei den nicht überlebenden leicht erhöht war. Dies ist vermutlich mit der anhaltenden Inappetenz der letztgenannten zu erklären, da das Bilirubin bei Inappetenz ansteigt (RADOSTITS et al., 2007). Bei den IL-2 behandelten BKF-Tieren (Gruppen C und D) kam es im Verlauf der Untersuchungsperiode zu einem signifikanten Absinken der Bilirubinkonzentration ($P < 0.05$). Eine weitere Erklärung für die Hyperbilirubinämie ist eine Leberschädigung durch das Virus selbst. Dafür spricht, dass auch die Aktivitäten der Leberenzyme GLDH, γ -GT und SDH erhöht waren. Hingegen bestanden keine Hinweise für eine hämolytische Anämie, welche ebenfalls zu erhöhten Bilirubinkonzentrationen führt (STÖBER, 2006; RADOSTITS et al., 2007).

Die Muskelenzyme ASAT und CK waren bei den nicht überlebenden Tieren signifikant höher als bei den überlebenden. Das kann aufgrund des vermehrten Liegens der nicht überlebenden Kühe erklärt werden, da ein solches zur Muskelschädigung führt. Die CK-Aktivität war bei den nicht überlebenden Tieren signifikant höher ($P < 0.05$) als bei den überlebenden.

Die Serumharnstoffkonzentration der nicht überlebenden Tiere war höher, da diese Tiere aufgrund der Dehydratation vermutlich eine prärenale Azotämie aufwiesen. Allerdings kann auch eine renal bedingte Azotämie nicht ausgeschlossen werden, da das BKF-Virus zu einer interstitiellen Nephritis führt (O'TOOLE et al., 1995).

Die Elektrolytkonzentrationen waren im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen nur unwesentlich verändert.

Bei den nicht überlebenden Tieren kam es im Verlauf der Therapie zu einer Hypoproteinämie. Dies kann nicht mit der Infusionstherapie erklärt werden, sondern ist ein Ausdruck von Proteinverlust, vermutlich über die Niere, bei Durchfall auch über den Darm.

7.5. IL-2-Therapie

Von den 19 behandelten Tieren (Gruppen C und D) haben 6 Tiere (31.6 %) die Krankheit überlebt. Alle stammten aus der Gruppe C ($n = 13$; Überlebensrate 46.2 %) und waren mit der niedrigen IL-2-Dosierung (2500 U/Tag) behandelt worden. Bei den Kontrolltieren (Gruppen E und F) überlebten 3 von 24 Kühen (12.5 %). Wenn die 30 an BKF erkrankten Tiere der Gruppen D, E und F in die Berechnung miteinbezogen wurden, war die Überlebensrate mit 10 % (3 von 30) noch tiefer. Insgesamt (alle Tiergruppen) betrug die Überlebensrate 20.1 % (9 überlebende von 43 Tieren). Aus der statistischen Auswertung der Ergebnisse (Cox proportional hazards regression model) war ersichtlich, dass zwischen den BKF-Kühen und den an BKF-erkrankten Kontrolltieren (Gruppen E und F) ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Überlebensrate vorlag ($P < 0.05$). Diese Signifikanz wurde noch deutlicher, wenn nur die behandelten BKF-Tiere der Gruppe C mit den Kontrolltieren verglichen wurden ($P < 0.05$). Zwischen der Gruppe D und den Kontrolltieren und zwischen der Gruppe C und der Gruppe D stellten sich die Überlebensraten als nicht signifikant unterschiedlich heraus.

Die Ergebnisse zeigen, dass bei dieser Studie eine relativ hohe Zahl von an BKF erkrankten Rindern die Krankheit überlebt hat. Nach den Angaben in der Literatur ist die Überlebensrate bei BKF deutlich geringer (HEUSCHELE und REID, 2001; STÖBER, 2006; RADOSTITS et al., 2007). Interessant war, dass die Tiere der Gruppe C eine deutlich bessere Überlebensrate aufwiesen als diejenigen der anderen Tiergruppen. Aufgrund dieser Daten kann vermutet werden, dass die IL-2-BE-

handlung mit der tieferen Dosierung (2500 U/Tag) einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf aufwies.

7.6. Schlussfolgerungen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, BKF-krank Kühe mit Interleukin-2 zu behandeln und den klinischen Verlauf zu beschreiben. Über 6 Tage wurden klinische, hämatologische und blutchemische Werte erfasst und statistisch analysiert. Anhand der klinischen Verlaufsbefunde und der Blutergebnisse konnten zwischen den mit IL-2 behandelten BKF-Tieren (Gruppen C und D) und den BKF-Kontrolltieren (Gruppen E und F) keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Trotzdem wurde eine sehr interessante Tendenz beobachtet: 6 der 19 mit IL-2 behandelten Tiere (31.6 %) hatten die Krankheit überlebt. Alle diese Tiere stammten aus der Gruppe C (n = 13; Überlebensrate 46.2 %) und waren mit der niedrigen IL-2-Dosierung (2500 U/Tag) behandelt worden. Die Daten zeigen, dass die IL-2 behandelten Kühe eine deutlich bessere Überlebensrate als die in der Literatur beschriebenen nicht behandelten Tiere (HEUSCHELE und REID, 2001; STÖBER, 2006; RADOSTITS et al., 2007) aufwiesen.

Zwei der 6 überlebenden Tiere der Gruppen C und D wurden 18 bzw. 20 Monate später erneut positiv auf BKF getestet. Die beiden Kälber, welche von 2 von diesen Kühen geboren wurden, waren OvHV-2 negativ. Dies zeigt, wie das auch vom Schaf bekannt ist (LI et al., 1998), dass eine transplazentare Infektion mit OvHV-2 nur eine marginale Rolle spielt.

Die vorliegende Untersuchung erlaubt eine Aussage über den Einfluss verschiedener Blutwerte auf die Prognosestellung von OvHV-2 infizierten Kühen. Das weiße Blutbild kann wertvolle Hinweise über den vermutlichen Krankheitsverlauf geben.

8. LITERATURVERZEICHNIS

ABU ELZEIN, E. M., F. M. HOUSAWI, A. A. GAMEEL, A. I. AL-AFALEQ and A. M. EL-BASHIR (2003): Sheep-associated malignant catarrhal fever involving 3-5-week-old calves in Saudi Arabia. *J. Vet. Med. B* 50, 53-59.

ACKERMANN, M. (2005): Virus im Schafspelz. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 147, 155-164.

ACKERMANN, M. (2006): Pathogenesis of gammaherpesvirus infections. *Vet. Microbiol.* 113, 211-222.

AHMADZADEH, M. and S. A. ROSENBERG (2006): IL-2 administration increases CD4⁺CD25^{hi} Foxp3⁺ regulatory T cells in cancer patients. *Blood* 107, 2409-2414.

ALBINI, S., W. ZIMMERMANN, F. NEFF, B. EHLERS, H. HÄNI, H. LI, D. HÜSSY, C. CASURA, M. ENGELS und M. ACKERMANN (2003): Porcines Bösartiges Katarrhalfieber: Diagnostische Befunde und erstmaliger Nachweis des Erregers bei erkrankten Schweinen in der Schweiz. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 145, 61-68.

ALCARAZ, A., A. WARREN, C. JACKSON, J. GOLD, M. McCOY, S. H. CHEONG, S. KIMBALL, S. SELLS, N. S. TAUS, T. DIVERS and H. LI (2009): Naturally occurring sheep-associated malignant catarrhal fever in North American pigs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 21, 250-253.

ALTMAN, D. G. (1991): *Practical Statistics for Medical Research*. 1st edn, Chapman & Hall, London.

BARTON, E., P. MANDAL and S. H. SPECK (2011): Pathogenesis and host control of gammaherpesviruses: lessons from the mouse. *Ann. Rev. Immunol.* 29, 351-397.

BAXTER, S. I., I. POW, A. BRIDGEN and H. W. REID (1993): PCR detection of the sheep-associated agent of malignant catarrhal fever. *Arch. Virol.* 132, 145-159.

BEDELIAN, C., D. NKEDIANYE and M. HERRERO (2007): Maasai perception of the impact and incidence of malignant catarrhal fever (MCF) in southern Kenya. *Prev. Vet. Med.* 78, 296-316.

BEREZOWSKI, J. A., G. D. APPLEYARD, T. B. CRAWFORD, J. HAIGH, H. LI, D. M. MIDDLETON, B. P. O'CONNOR, K. WEST and M. WOODBURY

(2005): An outbreak of sheep-associated malignant catarrhal fever in bison (*Bison bison*) after exposure to sheep at a public auction sale. *J. Vet. Diagn. Invest.* 17, 55-58.

BRENNER, J., S. PERL, D. LAHAV, S. GARAZI, Z. OVED, A. SHLOSBERG and D. DAVID (2002): An unusual outbreak of malignant catarrhal fever in a beef herd in Israel. *J. Vet. Med. B.* 49, 304-307.

BRIDGEMAN, A., P. G. STEVENSON, J. P. SIMAS and S. EFSTATHIOU (2001): A secreted chemokine binding protein encoded by murine gammaherpesvirus-68 is necessary for the establishment of a normal latent load. *J. Exp. Med.* 194, 301-312.

BRIDGEN, A. and H. W. REID (1991): Derivation of a DNA clone corresponding to the viral agent of sheep-associated malignant catarrhal fever. *Res. Vet. Sci.* 50, 38-44.

BÜRKI, F., G. SCHLERKA, H. BURTSCHER und M. SIBALIN (1972): Untersuchungen auf bösartiges Katarrhalfieber und bovine Virusdiarrhöe in Gebirgsgegenden Österreichs. I. Versuche zum Nachweis des Virus des bovine malignant catarrh. *Wien. tierärztl. Mschr.* 59, 307-317.

CESANA, G. C., G. DERAFFELE, S. COHEN, D. MOROZIEWICZ, J. MITCHAM, J. STOUTENBURG, K. CHEUNG, C. HESDORFFER, S. KIMSCHULZE and H. L. KAUFMAN (2006): Characterization of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients treated with high-dose interleukin-2 for metastatic melanoma or renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 24, 1169-1177.

CHENG, G., A. YU and T. R. MALEK (2011): T-cell tolerance and the multifunctional role of IL-2R signaling in T-regulatory cells. *Immunol. Rev.* 241, 63-76.

COLLERY, P. and A. FOLEY (1996): An outbreak of malignant catarrhal fever in cattle in the Republic of Ireland. *Vet. Rec.* 139, 16-17.

COLLINS, J. K., C. BRUNS, T. L. VERMEDAHL, A. L. SCHIEBEL, M. T. JESSEN, P. C. SCHULTHEISS, G. M. ANDERSON, R. P. DINSMORE, R. J. CALLAN and J. C. DEMARTINI (2000): Malignant catarrhal fever: polymerase chain reaction survey for ovine herpesvirus 2 and other persistent herpesvirus and retrovirus infections of dairy cattle and bison. *J. Vet. Diagn. Invest.* 12, 406-411.

CRAWFORD, T. B., H. LI, S. R. ROSENBERG, R. W. NORHAUSEN and M. M. GARNER (2002): Mural folliculitis and alopecia caused by infection with

goat-associated malignant catarrhal fever virus in two sika deer. J. Am. Vet. Med. Assoc. 221, 843-847.

DABAK, M. and H. BULUT (2003): Outbreak of malignant catarrhal fever in cattle in Turkey. Vet. Rec. 152, 240-241.

DAMANIA, B., J.-K. CHOI and J. U. JUNG (2000): Signaling activities of gammaherpesvirus membrane proteins. J. Virol. 74, 1593-1601.

DAPOZZO, L. F., K. L. HOUGH and W. D. HOLDER (1992): Toxicity and immunologic effects of continuous infusion of recombinant human interleukin-2 administered by selective hepatic perfusion in dogs. Surgery 111, 326-334.

DAVID, D., I. DAGONI, S. GARAZI, S. PERL and J. BRENNER (2005): Two cases of the cutaneous form of sheep-associated malignant catarrhal fever in cattle. Vet. Rec. 156, 118-120.

DESMECHT, D., D. CASSART, F. ROLLIN, F. COIGNOUL and K. M. THAM (1999): Molecular and clinicopathological diagnosis of non-wildebeest associated malignant catarrhal fever in Belgium. Vet. Rec. 144, 388.

DILLMAN, R. O., N. M. BARTH, L. A. VANDERMOLEN, W. H. FONG, K. K. MAHDAVI and S. E. McCLURE (2011): Should high-dose interleukin-2 still be the preferred treatment for patients with metastatic renal cell cancer? Cancer Biother. Radiopharm. 26, 273-277.

DRY, I., D. M. HAIG, N. F. INGLIS, L. IMRIE, J. P. STEWART and G. C. RUSSELL (2008): Proteomic analysis of pathogenic and attenuated alcelaphine herpesvirus 1. J. Virol. 82, 5390-5397.

EGLI, J. (2000): Analyse der Leukozytenpopulation im Blut von Rindern mit Böartigem Katarrhalfieber mit Hilfe von hämatologischen und durchflusszytometrischen Untersuchungen. Dissertation, Universität Zürich.

EGYED, L. and A. BARTHA (1998): PCR studies on the potential sites for latency of BHV-4 in calves. Vet. Res. Commun. 22, 209-216.

ENSSER, A. and B. FLECKENSTEIN (1995): Alcelaphine herpesvirus type 1 has a semaphorin-like gene. J. Gen. Virol. 76, 1063-1067.

ENSSER, A., R. PFLANZ and B. FLECKENSTEIN (1997): Primary structure of the alcelaphine herpesvirus 1 genome. J. Virol. 71, 6517-6525.

FICKENSCHER, H. and B. FLECKENSTEIN (2001): Herpesvirus saimiri. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 356, 545–567.

FRÖLICH, K., H. LI and U. MÜLLER-DOBLIES (1998): Serosurvey for antibodies to malignant catarrhal fever-associated viruses in free-living and captive cervids in Germany. *J. Wildl. Dis.* 34, 777-782.

GEORGE, S., R. PILI, M. A. CARDUCCI and J. J. KIM (2011): Role of immunotherapy for renal cell cancer in 2011. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 9, 1011-1018.

HARADA, K.-I., H. MIYAKE, T. KURAHASHI and M. FUJISAWA (2011): Long-term complete response to very-low-dose interleukin-2 therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: report of two cases. *Clin. Exp. Nephrol.* 8, 1-4.

HART, J., M. ACKERMANN, G. JAYAWARDANE, G. RUSSELL, D. M. HAIG, H. REID and J. P. STEWART (2007): Complete sequence and analysis of the ovine herpesvirus 2 genome. *J. Gen. Virol.* 88, 28-39.

HENSON, M. S., J. M. CURTSINGER, V. S. LARSON, J. S. KLAUSNER, J. F. MODIANO, M. F. MESCHER and J. S. MILLER (2011): Immunotherapy with autologous tumour antigen-coated microbeads (large multivalent immunogen), IL-2 and GM-CSF in dogs with spontaneous B-cell lymphoma. *Vet. Comp. Oncol.* 9, 95-105.

HEUSCHELE, W. P. and H. REID (2001): Malignant catarrhal fever. In: *Infectious Diseases of Wild Mammals*. 3rd edn, Eds. E. Williams and I. Barker, Iowa State University Press, Ames, 157-164.

HOYNE, G. F. (2011): Mechanisms that regulate peripheral immune responses to control organ-specific autoimmunity. *Clin. Dev. Immunol.* 2011, 2011:294968.

HÜSSY, D., F. JANETT, S. ALBINI, N. STÄUBER, R. THUN and M. ACKERMANN (2002): Analysis of the pathogenetic basis for shedding and transmission of ovine gamma herpesvirus 2. *J. Clin. Microbiol.* 40, 4700-4704.

HÜSSY, D., N. STÄUBER, C. M. LEUTENEGGER, S. RIEDER and M. ACKERMANN (2001): Quantitative fluorogenic PCR assay for measuring ovine herpesvirus 2 replication in sheep. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 8, 123-128.

HUGHES, H. P., M. CAMPOS, D. L. GODSON, S. VANDRUNENLITTEL-VANDENHURK, L. McDOUGALL, N. RAPIN, T. ZAMB and L. A. BABIUK

(1991): Immunopotential of bovine herpes virus subunit vaccination by interleukin-2. *Immunol.* 74, 461-466.

IGA-MURAHASHI, M., Y. HIJIKATA, Y. SUEHIRO, H. INOUE, Y. TANAKA, S. SHIMODA, T. MARUMOTO, T. OKAZAI, K. YOSHIDA, T. TSUNODA and K. TANI (2010): New strategies in anti-tumor immunotherapy. *Rinsho Ketsueki* 51, 1654-1660.

IMAI, K., T. NISHIMORI, R. HORINO, K. KAWASHIMA, H. MURATA, H. TSUNEMITSU, T. SAITO, K. KATSURAGI and G. YAEGASHI (2001): Experimental transmission of sheep-associated malignant catarrhal fever from sheep to Japanese deer (*Cervus nippon*) and cattle. *Vet. Microbiol.* 79, 83-90.

JACOBSEN, B., K. THIES, A. VON ALTROCK, C. FÖRSTER, M. KÖNIG and W. BAUMGÄRTNER (2007): Malignant catarrhal fever-like lesions associated with ovine herpesvirus-2 infection in three goats. *Vet. Microbiol.* 124, 353-357.

KATANO, H. (2010): Epstein-Barr virus (EBV) and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV, HHV-8). *Uirusu.* 60, 237-246.

KOVACS, J. A., M. BASELER, R. J. DEWAR, S. VOGEL, R. T. DAVEY, J. FALLOON, M. A. POLIS, R. E. WALKER, R. STEVENS, N. P. SALZMAN, J. A. METCALF, H. MASUR and H. C. LANE (1995): Increases in CD4 T lymphocytes with intermittent courses of interleukin-2 in patients with human immunodeficiency virus infection. A preliminary study. *New Engl. J. Med.* 332, 567-575.

KOVACS, J. A., S. VOGEL, J. M. ALBERT, J. FALLOON, R. T. DAVEY, R. E. WALKER, M. A. POLIS, K. SPOONER, J. A. METCALF, M. BASELER, G. FYFE, H. C. LANE, R. J. DEWAR and H. MASUR (1996): Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the human immunodeficiency virus. *New Engl. J. Med.* 335, 1350-1356.

LAICHALK, L. L. and D. A. THORLEY-LAWSON (2005): Terminal differentiation into plasma cells initiates the replicative cycle of Epstein-Barr virus in vivo. *J. Virol.* 79, 1296-1307.

LI, H., Y. HUA, G. SNOWDER and T. B. CRAWFORD (2001a): Levels of ovine herpesvirus 2 DNA in nasal secretions and blood of sheep: implications for transmission. *Vet. Microbiol.* 79, 301-310.

LI, H., G. KARNEY, D. O'TOOLE and T. B. CRAWFORD (2008): Long distance spread of malignant catarrhal fever virus from feedlot lambs to ranch bison. *Can. Vet. J.* 49, 183-185.

LI, H., J. KELLER, D. P. KNOWLES and T. B. CRAWFORD (2001b): Recognition of another member of the malignant catarrhal fever virus group: an endemic gammaherpesvirus in domestic goats. *J. Gen. Virol.* 82, 227-232.

LI, H., D. O'TOOLE, O. KIM, J. L. OAKS and T. B. CRAWFORD (2005): Malignant catarrhal fever-like disease in sheep after intranasal inoculation with ovine herpesvirus-2. *J. Vet. Diagn. Invest.* 17, 171-175.

LI, H., D. T. SHEN, D. P. KNOWLES, J. R. GORHAM and T. B. CRAWFORD (1994): Competitive inhibition enzyme-linked immunosorbent assay for antibody in sheep and other ruminants to a conserved epitope of malignant catarrhal fever virus. *J. Clin. Microbiol.* 32, 1674-1679.

LI, H., G. SNOWDER and T. B. CRAWFORD (1999): Production of malignant catarrhal fever virus-free sheep. *Vet. Microbiol.* 65, 167-172.

LI, H., G. SNOWDER, D. O'TOOLE and T. B. CRAWFORD (1998): Transmission of ovine herpesvirus 2 in lambs. *J. Clin. Microbiol.* 36, 223-226.

LI, H., G. SNOWDER, D. O'TOOLE and T. B. CRAWFORD (2000): Transmission of ovine herpesvirus 2 among adult sheep. *Vet. Microbiol.* 71, 27-35.

LI, H., N. S. TAUS, C. JONES, B. MURPHY, J. F. EVERMANN and T. B. CRAWFORD (2006): A devastating outbreak of malignant catarrhal fever in a bison feedlot. *J. Vet. Diagn. Invest.* 18, 119-123.

LI, H., N. S. TAUS, G. S. LEWIS, O. KIM, D. L. TRAUL and T. B. CRAWFORD (2004): Shedding of ovine herpesvirus 2 in sheep nasal secretions: the predominant mode for transmission. *J. Clin. Microbiol.* 42, 5558-5564.

LØKEN, T., M. ALEKSANDERSEN, H. REID and I. POW (1998): Malignant catarrhal fever caused by ovine herpesvirus-2 in pigs in Norway. *Vet. Rec.* 143, 464-467.

MALE, D. K., J. BROSTOFF, I. M. ROITT and D. B. ROTH (2006): Components of the immune system. In: *Immunology*. 7th edn, Eds. D. K. Male, J. Brostoff, I. M. Roitt, D. B. Roth, Elsevier Health Sciences, Oxford, 138-139.

MALEK, T. R. (2008): The biology of interleukin-2. *Ann. Rev. Immunol.* 26, 453-479.

MEIER-TRUMMER, C. S., H. REHRAUER, M. FRANCHINI, A. PATRIGNANI, U. WAGNER and M. ACKERMANN (2009): Malignant catarrhal fever of cattle is associated with low abundance of IL-2 transcript and a predominantly latent profile of ovine herpesvirus 2 gene expression. *PLoS ONE* 4, e6265.

METTAM, R. W. M. (1923): Snotsiekte in cattle. 9th and 10th Repts. Dir. Vet. Educ. Res. Union of South Africa, 393-432.

MICHELS-VANAMELSFORT, J. M., G. J. WALTER and L. S. TAAMS (2011): CD4+CD25+ regulatory T cells in systemic sclerosis and other rheumatic diseases. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 7, 499-514.

MITCHELL, E. S. E. and S. F. E. SCHOLLES (2009): Unusual presentation of malignant catarrhal fever involving neurological disease in young calves. *Vet. Rec.* 164, 240-242.

MÖBIUS, P. J. (1887): Bösartiges Katarrhalfieber. *Wochenschrift für Tierheilkunde und Viehzählung*, 289.

MÜLLER-DOBLIES, U., J. EGLI, H. LI, U. BRAUN und M. ACKERMANN (2001a): Bösartiges Katarrhalfieber in der Schweiz: Epidemiologie. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 143, 173-183.

MÜLLER-DOBLIES, U., J. EGLI, B. HAUSER, H. LI, M. STRASSER, F. EHRENSPERGER, U. BRAUN und M. ACKERMANN (2001b): Bösartiges Katarrhalfieber in der Schweiz: Evaluation der Diagnostik. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 143, 581-591.

MÜLLER-DOBLIES, U. U., H. LI, B. HAUSER, H. ADLER and M. ACKERMANN (1998): Field validation of laboratory tests for clinical diagnosis of sheep-associated malignant catarrhal fever. *J. Clin. Microbiol.* 36, 2970-2972.

MUNDAY, J. S., A. F. FRENCH, A. SMITH, J. WANG and R. A. SQUIRES (2008): Probable malignant catarrhal fever presented as transient generalised crusting dermatitis in a cow. *N. Z. Vet. J.* 56, 89-93.

NASH, A. A., B. M. DUTIA, J. P. STEWART and A. J. DAVISON (2001): Natural history of murine gamma-herpesvirus infection. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 356, 569-579.

O'TOOLE, D., H. LI, S. ROBERTS, J. ROVNAK, J. DEMARTINI, J. CAVENDER, B. WILLIAMS and T. CRAWFORD (1995): Chronic generalized obliteration

tive arteriopathy in cattle: a sequel to sheep-associated malignant catarrhal fever. *J. Vet. Diagn. Invest.* 7, 108-121.

O'TOOLE, D., H. LI, C. SOURK, D. L. MONTGOMERY and T. B. CRAWFORD (2002): Malignant catarrhal fever in a bison (*Bison bison*) feedlot, 1993-2000. *J. Vet. Diagn. Invest.* 14, 183-193.

O'TOOLE, D., N. S. TAUS, D. L. MONTGOMERY, J. L. OAKS, T. B. CRAWFORD and H. LI (2007): Intra-nasal inoculation of american bison (*Bison bison*) with ovine herpesvirus-2 (OvHV-2) reliably reproduces malignant catarrhal fever. *Vet. Pathol.* 44, 655-662.

OLIVER, R. E., N. S. BEATSON, A. CATHCART and W. S. POOLE (1983): Experimental transmission of malignant catarrhal fever to red deer (*Cervus elaphus*). *N. Z. Vet. J.* 31, 209-212.

PETT, S. L., A. D. KELLEHER and S. EMERY (2010): Role of interleukin-2 in patients with HIV infection. *Drugs* 70, 1115-1130.

PLOWRIGHT, W., R. D. FERRIS and G. R. SCOTT (1960): Blue wildebeest and the aetiological agent of bovine malignant catarrhal fever. *Nature* 188, 1167-1169.

RADOSTITS, O. M., C. C. GAY, K. W. HINCHCLIFF and P. D. CONSTABLE (2007): Malignant catarrhal fever (bovine malignant catarrh, malignant head catarrh). In: *Veterinary Medicine. A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats*. 10th edition, Eds. O. M. Radostits, C. C. Gay, K. W. Hinchcliff, P. D. Constable, Saunders Elsevier, Philadelphia, 1245-1248.

RECH, R. R., A. L. SCHILD, D. DRIEMEIER, S. L. GARMATZ, F. N. OLIVEIRA, F. RIET-CORREA e C. S. L. BARROS (2005): Febre catarral maligna em bovinos no Rio Grande do Sul: epidemiologia, sinais clínicos e patologia. *Pesquisa Vet. Brasil.* 25, 97-105.

REDDY, P. G., F. BLECHA, H. C. MINOCHA, G. A. ANDERSON, J. L. MORRILL, P. J. FEDORKA-CRAY and P. E. BAKER (1989): Bovine recombinant interleukin-2 augments immunity and resistance to bovine herpesvirus infection. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 23, 61-74.

REID, S. W. and B. N. ROBINSON (1987): Malignant catarrhal fever in a five-month-old calf. *Can. Vet. J.* 28, 489.

ROSENBERGER, G. (1990): Die klinische Untersuchung des Rindes. 3. Auflage, Hrsg. G. Dirksen, H.-D. Gründer, M. Stöber. Paul Parey Verlag, Berlin und Hamburg.

ROSSITER, P. B. (1981a): Antibodies to malignant catarrhal fever virus in sheep sera. J. Comp. Pathol. 91, 303-311.

ROSSITER, P. B. (1981b): Immunofluorescence and immunoperoxidase techniques for detecting antibodies to malignant catarrhal fever in infected cattle. Trop. Anim. Health. Prod. 13, 189-192.

ROSSITER, P. B. and D. M. JESSETT (1980): A complement fixation test for antigens of and antibodies to malignant catarrhal fever virus. Res. Vet. Sci. 28, 228-233.

RUSSELL, G. C., J. P. STEWART and D. M. HAIG (2009): Malignant catarrhal fever: A review. Vet. J. 179, 324-335.

SADLACK, B., J. LÖHLER, H. SCHORLE, G. KLEBB, H. HABER, E. SICKEL, R. J. NOELLE and I. HORAK (1995): Generalized autoimmune disease in interleukin-2-deficient mice is triggered by an uncontrolled activation and proliferation of CD4⁺ T cells. Eur. J. Immunol. 25, 3053-3059.

SCHOCK, A., R. A. COLLINS and H. W. REID (1998): Phenotype, growth regulation and cytokine transcription in ovine herpesvirus-2 (OHV-2)-infected bovine T-cell lines. Vet. Immunol. Immunopathol. 66, 67-81.

SCHOCK, A. and H. W. REID (1996): Characterisation of the lymphoproliferation in rabbits experimentally affected with malignant catarrhal fever. Vet. Microbiol. 53, 111-119.

SCHULTHEISS, P., J. COLLINS, T. SPRAKER and J. DEMARTINI (2000): Epizootic malignant catarrhal fever in three bison herds: differences from cattle and association with ovine herpesvirus-2. J. Vet. Diagn. Invest. 12, 497-502.

SCHULTHEISS, P. C., J. K. COLLINS, L. E. AUSTGEN and J. C. DEMARTINI (1998): Malignant catarrhal fever in bison, acute and chronic cases. J. Vet. Diagn. Invest. 10, 255-262.

SEAL, B. S., W. P. HEUSCHELE and R. B. KLIEFORTH (1989): Prevalence of antibodies to alcelaphine herpesvirus-1 and nucleic acid hybridization analysis of viruses isolated from captive exotic ruminants. Am. J. Vet. Res. 50, 1447-1453.

SEGAL, J. L., J. F. THOMPSON and R. A. CHARTER (2011): A novel immunogen to modulate cytokine production and promote immune system reconstitution in HIV-AIDS. *Am. J. Ther.* Publish Ahead of Print, 10.1097/MJT.0b013e3182204fd9.

SELMAN, I. E. (1987): The epidemiology of malignant catarrhal fever. *Vet. Ann.* 27, 98-102.

SIMON, S., H. LI, D. O'TOOLE, T. B. CRAWFORD and J. L. OAKS (2003): The vascular lesions of a cow and bison with sheep-associated malignant catarrhal fever contain ovine herpesvirus 2-infected CD8⁺ T lymphocytes. *J. Gen. Virol.* 84, 2009-2013.

SMITH, K. A. (1988): Interleukin-2: inception, impact, and implications. *Science* 240, 1169-1176.

STEWART, R. J., F. W. HILL, A. MASZTALERZ, J. J. JACOBS, J. W. KOTEN and W. DEN OTTER (2006): Treatment of ocular squamous cell carcinomas in cattle with interleukin-2. *Vet. Rec.* 11, 668-672.

STEWART, R. J. E., A. MASZTALERZ, J. J. L. JACOBS and W. DEN OTTER (2005): Local interleukin-2 and interleukin-12 therapy of bovine ocular squamous cell carcinomas. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 106, 277-284.

STÖBER, M. (2006): Bösartiges Katarrhalfieber. In: *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. 5. Auflage, Hrsg. G. Dirksen, H.-D. Gründer, M. Stöber, Parey in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG, Stuttgart, 1217-1221.

SYRJALA, P., H. SAARINEN, T. LAINE, T. KOKKONEN and P. VEIJALAINEN (2006): Malignant catarrhal fever in pigs and a genetic comparison of porcine and ruminant virus isolates in Finland. *Vet. Rec.* 159, 406-409.

TAUS, N. S., J. L. OAKS, K. GAILBREATH, D. L. TRAUL, D. O'TOOLE and H. LI (2006): Experimental aerosol infection of cattle (*Bos taurus*) with ovine herpesvirus 2 using nasal secretions from infected sheep. *Vet. Microbiol.* 116, 29-36.

TAUS, N. S., D. L. TRAUL, J. L. OAKS, T. B. CRAWFORD, G. S. LEWIS and H. LI (2005): Experimental infection of sheep with ovine herpesvirus 2 via aerosolization of nasal secretions. *J. Gen. Virol.* 86, 575-579.

THIRY, E., J. DUBUISSON, M. BUBLOT, M. F. V. BRESSEM and P. P. PASTORET (1990): The biology of bovine herpesvirus-4 infection of cattle. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 97, 72-77.

TIZARD, I. R. (2008): Cytokines and the immune system. In: Veterinary Immunology: An Introduction. 8th edn, Ed. I. R. Tizard, Elsevier (USA), Philadelphia, 138-139.

TOVEY, M. G. and C. LALLEMAND (2010): Adjuvant activity of cytokines. In: Vaccine Adjuvants: Methods in Molecular Biology. Springer Link, Berlin, 287-309.

TWOMEY, D. F., I. CAMPBELL, M. P. CRANWELL, P. F. NETTLETON and G. SAYERS (2006): Multisystemic necrotising vasculitis in a pygmy goat (*Capra hircus*). Vet. Rec. 158, 867-868.

VAN BERKEL, V., J. BARRETT, H. L. TIFFANY, D. H. FREMONT, P. M. MURPHY, G. McFADDEN, S. H. SPECK and H. W. VIRGIN, 4TH (2000): Identification of a gammaherpesvirus selective chemokine binding protein that inhibits chemokine action. J. Virol. 74, 6741-6747.

VAN BERKEL, V., K. PREITER, H. W. VIRGIN, 4TH and S. H. SPECK (1999): Identification and initial characterization of the murine gammaherpesvirus 68 gene M3, encoding an abundantly secreted protein. J. Virol. 73, 4524-4529.

VAN DERVLIET, H. J. J., H. B. KOON, S. C. YUE, B. UZUNPARMAK, V. SEERY, M. A. GAVIN, A. Y. RUDENSKY, M. B. ATKINS, S. P. BALK and M. A. EXLEY (2007): Effects of the administration of high-dose interleukin-2 on immunoregulatory cell subsets in patients with advanced melanoma and renal cell cancer. Clin. Cancer Res. 13, 2100-2108.

WALDMANN, T. A. (2006): The biology of interleukin-2 and interleukin-15: implications for cancer therapy and vaccine design. Nat. Rev. Immunol. 6, 595-601.

WAN, S. K., A. E. CASTRO, W. P. HEUSCHELE and E. C. RAMSAY (1988): Enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibodies to the alphaherpesvirus of malignant catarrhal fever in exotic ruminants. Am. J. Vet. Res. 49, 164-168.

WILSON, P. R. (2002): Advances in health and welfare of farmed deer in New Zealand. New Zeal. Vet. J. 50, 105-109.

WIYONO, A., S. I. F. BAXTER, M. SAEPULLOH, R. DAMAYANTI, P. DANIELS and H. W. REID (1994): PCR detection of ovine herpesvirus-2 DNA in

Indonesian ruminants - normal sheep and clinical cases of malignant catarrhal fever. *Vet. Microbiol.* 42, 45-52.

WYCKOFF III, J. H., J. L. HOWLAND, C. M. O. C. SCOTT, R. A. SMITH and A. W. CONFER (2005): Recombinant bovine interleukin 2 enhances immunity and protection induced by *Brucella abortus* vaccines in cattle. *Vet. Microbiol.* 111, 77-87.

YAMAMOTO, Y., K. MURAKAMI, Y. INOSHIMA, T. NAKANE, K. SAIKA and H. SENTSU (2000): Characterization of a bovine herpesvirus type 4 isolated from the spinal cord of a cow with astasia. *Arch. Virol.* 145, 2363-2370.

YUS, E., J. GUITIÁN, A. DÍAZ and M. L. SANJUÁN (1999): Outbreak of malignant catarrhal fever in cattle in Spain. *Vet. Rec.* 145, 466-467.

ZHANG, H., K. S. CHUA, M. GUIMOND, V. KAPOOR, M. V. BROWN, T. A. FLEISHER, L. M. LONG, D. BERNSTEIN, B. J. HILL, D. C. DOUEK, J. A. BERZOFISKY, C. S. CARTER, E. J. READ, L. J. HELMAN and C. L. MACKALL (2005): Lymphopenia and interleukin-2 therapy alter homeostasis of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat. Med.* 11, 1238-1243.

ZUCKER, C., K. ZUCKER, D. ASTHANA, M. CARRENO, A. L. VICIANA, P. RUIZ, V. ESQUENAZI, J. NERY, G. BURKE and J. MILLER (1996): Longitudinal induced IL-2 mRNA monitoring in renal transplant patients immunosuppressed with cyclosporine and in unmodified canine renal transplant rejection. *Hum. Immunol.* 45, 1-12.

9. LEBENSLAUF

Matteo Previtali

10. Januar 1982	Geboren in Locarno, Heimatort: Onsernone (TI)
1988 – 1993	Grundschule in Tegna (TI)
1993 – 1997	Realschule in Collegio Papio, Ascona (TI)
1997 – 2001	Gymnasium in Collegio Papio, Ascona (TI), Eidgenössische Maturität Typ C
2001 – 2007	Studium der Veterinärmedizin an der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich mit Staatsexamen
2007 - 2010	Assistent und Doktorand am Departement für Nutztiere der Universität Zürich
2010 - 2011	Assistent in der Tierarztpraxis Bürglen, Dr. med. vet. FVH Hans Hofstetter, Bürglen (UR)
seit 2010	Assistent in der Grosstierpraxis Centro veterinario 3 Valli, med. vet. Natan Vescovi, Pollegio (TI).

10. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben, ganz herzlich danken, insbesondere:

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. U. Braun für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referats, ebenso für die Unterstützung während den Untersuchungen und die Korrektur der Dissertation.

Herrn Prof. Dr. M. Ackermann für die Übernahme des Korreferats und den Mitarbeitern des Instituts für Virologie für die Ausführung der virologischen Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. H. Lutz und den Laborantinnen des Veterinärmedizinischen Labors für die Ausführung der Laboruntersuchungen.

Herrn Prof. Dr. K. Nuss, Frau Dr. T. Schmid und den Assistentinnen und Assistenten der Abteilung für Nutztierchirurgie für die operative Entnahme der Kniefaltendlymphknoten.

Herrn Prof. Dr. M. Hässig für die wertvolle Hilfe bei den statistischen Auswertungen.

Herrn Dr. M. Franchini für die Besprechung der speziellen virologischen Fragestellungen.

Meinen lieben Arbeitskolleginnen und -kollegen aus der Nutztierklinik Dr. Alexandra Gautschi, Dr. Eva Forster, Dr. Simone Reichle, Dr. Kathrin Steininger, Dr. Christof Reichert und Domenico Waldvogel für die Unterstützung im Stall während der gesamten Probenentnahmezeit.

Herrn Dr. C. Gerspach und Frau Dr. Luzia Trösch für die sprachlichen Korrekturen im Text der Dissertation.

Alle Tierärztinnen und Tierärzten sowie allen Tierbesitzern für die Überlassung der an BKF erkrankten Tiere. Für deren Zeit und Mithilfe bin ich sehr dankbar.

Meinen Eltern Raffaele und Mariaugusta, meiner Schwester Chiara und meiner lieben Freundin Katia für die ermunternde Unterstützung beim Erstellen der Dissertation.